THESIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

n° 96

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Henri BOREL

Né le 27 juin 1931 à Bordeaux (Gironde)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

LES SCLEROSES EN PLAQUES FAMILIALES

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Henri BOREL

Né le 27 juin 1931 à Bordeaux (Gironde)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

LES SCLEROSES EN PLAQUES FAMILIALES

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	L'HERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	CAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALCUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme.

A mon Grand - Père, le Docteur Gabriel BOUDET

Professeur honoraire à la Faculté
de Médecine de Montpellier

A la mémoire de mon Oncle

le Docteur Vital CASSAGNE

A mon Oncle

le Docteur Charles BOUDET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Montpellier

A mon Maître, Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux (Salpétrière)

qui a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Dominique LAPLANE

Médecin des Hôpitaux de Paris

en remerciement de l'aide généreuse
qu'il a bien voulu m'apporter.

A Monsieur le Docteur Jean CAMBIER

Médecin des Hôpitaux de Paris

pour les conseils qu'il a bien
voulu me prodiguer.

A Monsieur le Docteur GIRARD

Médecin des Hôpitaux de Lyon

A Monsieur le Docteur GREMY

Maître de Conférence
Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur Lucy DESIGNOLLES

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur Jacques AMSELLE

Ancien externe des Hôpitaux de Paris.

pour les renseignements
qu'ils ont bien voulu me fournir.

A mes Maîtres pendant la durée de mon externat :

Monsieur le Dr VIGNALOU

Monsieur le Professeur agrégé MARGEL-AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur Robert DEGOS

Monsieur le Professeur Stanislas DE SEZE

Monsieur le Docteur Jacques RONDEPIERRE

INTRODUCTION

La survenue dans une même famille de plusieurs cas de sclérose en plaques soulève de difficiles problèmes liés à deux considérations dont il faut souligner l'importance : sa fréquence et les difficultés de diagnostic. La fréquence de la maladie est diversement appréciée et variable selon les populations comme on le verra ; elle reste cependant dans tous les cas suffisante pour que puisse être soulevée, lorsque deux cas surviennent dans une même famille, l'hypothèse d'une coïncidence fortuite. Cette hypothèse ne peut être éliminée que grâce à des études statistiques suffisantes.

Les difficultés de diagnostic sont variables selon les cas ; dans les formes les plus typiques le diagnostic peut être amené par la coexistence de signes medullaires et de signes supra-medullaires obligeant à admettre l'existence de foyers lésionnels multiples, et par une évolution par poussées et regressions.

Il est connu cependant qu'aucun critère clinique n'est vraiment absolu et que le seul examen clinique, même aidé par les examens complémentaires ne peut parvenir qu'à un diagnostic de probabilité plus ou moins grande.

On sait d'autre part que certaines affections susceptibles parfois de simuler une sclérose en plaques ont un caractère héréditaire et familial nettement affirmé. Le risque d'inclure de tels cas parmi les scléroses en plaques familiales est évident.

L'anatomie pathologique est seule capable de lever les doutes, mais il ne saurait être question de l'exiger dans une étude statistique pour admettre un

INTRODUCTION

La survenue dans une même famille de plusieurs cas de sclérose en plaques soulève de difficiles problèmes liés à deux considérations dont il faut souligner l'importance : sa fréquence et les difficultés de diagnostic. La fréquence de la maladie est diversement appréciée et variable selon les populations comme on le verra ; elle reste cependant dans tous les cas suffisante pour que puisse être soulevée, lorsque deux cas surviennent dans une même famille, l'hypothèse d'une coïncidence fortuite. Cette hypothèse ne peut être éliminée que grâce à des études statistiques suffisantes.

Les difficultés de diagnostic sont variables selon les cas ; dans les formes les plus typiques le diagnostic peut être amené par la coexistence de signes medullaires et de signes supra-medullaires obligeant à admettre l'existence de foyers lésionnels multiples, et par une évolution par poussées et regressions.

Il est connu cependant qu'aucun critère clinique n'est vraiment absolu et que le seul examen clinique, même aidé par les examens complémentaires ne peut parvenir qu'à un diagnostic de probabilité plus ou moins grande.

On sait d'autre part que certaines affections susceptibles parfois de simuler une sclérose en plaques ont un caractère héréditaire et familial nettement affirmé. Le risque d'inclure de tels cas parmi les scléroses en plaques familiales est évident.

L'anatomie pathologique est seule capable de lever les doutes, mais il ne saurait être question de l'exiger dans une étude statistique pour admettre un

diagnostic de sclérose en plaques familiales, car le nombre d'observations anatomo-cliniques complètes est extrèmement restreint.

Le but de ce travail est, à l'occasion de six cas observés dans trois familles dans le service de notre maître, le professeur CASTAIGNE de revoir de façon critique les données recueillies sur ce problème.

oOo

HISTORIQUE

Eichhorst apporte le premier en 1896 l'observation d'une mère et de sa fille avec autopsie des deux cas.

Guillain en 1900 publie deux cas de sclérose en plaques survenus chez un frère et une soeur.

En 1904 Reynolds publie également deux observations familiales : le cas d'une soeur et de deux frères et celui de deux soeurs.

De nombreuses contributions furent apportées par la suite. Citons ainsi, les observations isolées parmi lesquelles Leri A. (en 1924), André Thomas en 1929, Garçin en 1935, et Dereux en 1936.

La première étude statistique publiée sur ce sujet est due à Curtius (de 1933 à 1937) qui conclut que la coïncidence fortuite de plusieurs scléroses en plaques dans une même famille est extrémement peu probable et qu'il existe donc, sinon une transmission héréditaire de la sclérose en plaques, tout au moins une prédisposition familiale.

Les travaux ultérieurs de MacKay, Rognar Müller, Sutherland, Borgna concluent dans le même sens. Plaçons à part l'étude faite par Thums sur des jumeaux en 1951, ainsi que celle faite par Pratt. Signalons enfin les revues générales de Pratt, Compston et Mac Alpine (1951), les thèses de Koslow (Bâle 1957), St Aubert Léotard (Lille 1956), Bourguiba (1958).

LE PROBLEME DIAGNOSTIQUE DES SCLEROSES EN PLAQUES FAMILIALES

Certes il est parmi les cas publiés des observations indiscutables ; d'autres au contraire ont donné lieu à discussion, admises par les uns, rejetées par les autres.

Parmi les observations indiscutables se placent au premier rang celles qui ont donné lieu à une vérification anatomique.

On sait en effet la spécificité très remarquable des lésions de sclérose en plaques qui sont caractérisées par la présence de foyers distribués dans tout le système nerveux sans ordre, mais siegeant dans la substance blanche (bien que pouvant empiéter sur la substance grise) et au voisinage des milieux humoraux : liquide céphalo-rachidien, vaisseaux. Ces derniers sont précocement le siège d'altérations et centrent souvent les lésions.

Les plaques s'étendent de proche en proche, leurs limites sont nettes "à l'emporte-pièce". Elles évoluent en plusieurs phases qui se retrouvent dans un même foyer ou dans deux foyers distincts d'âge différent : destruction myélinique, puis réaction astrocytaire intense aboutissant à la sclérose qui a valu son nom à la maladie. Les cylindraxes, au cours du processus, survivent dans la majorité des cas à l'intérieur des plaques et cette dissociation axomyélinique est caractéristique. L'évolution par à-coups est typique de la maladie. Mais les observations où des autopsies de plusieurs membres d'une même famille ont été publiées sont exceptionnelles. Ce sont celles :

= d'Eichhorst en1896

= de Schob en 1929

= et de Bing en 1932

Par ailleurs les observations où un seul examen anatomo-pathologique a été pratiqué, plus nombreuses, laissent le problème en suspens pour les autres cas, pour lesquels on ne possède que les seuls éléments cliniques. D'autres observations paraissent peu discutables du fait de l'existence simultanée de symptômes ne pouvant s'expliquer que par des lésions multiples du nevraxe, de poussées d'aggravations suivies de rémissions plus ou moins complètes, de signes plus ou moins évocateurs de sclérose en plaques, s'ils sont associés à d'autres troubles : névrite optique rétrobulbaire manifestations sensitives évocatrices, par exemple impression de ceinture ou de culotte trop serrée.

Dans le but de poursuivre une étude statistique MacKay a proposé 6 critères diagnostiques principaux qui peuvent servir d'aide à ceux qui poursuivent une telle enquête, ces critères sont les suivants :

1° début de la maladie entre 15 et 50 ans
2° dissémination des lésions dans l'espace
3° dissémination des lésions dans le temps (notion de rémission et de récurrence)
4° infirmité croissante "Increasing disability"
5° absence de signes cliniques et sérologiques de syphilis
6° profil caractéristique de la courbe à l'or colloïdal (ou au benjoin colloïdal)

Il faut remarquer cependant que l'absence dans un cas donné d'un ou plusieurs de ces éléments diagnostiques ne permet nullement d'éliminer une sclérose en plaque. Inversement c'est l'association des différents élements qui permettrait le diagnostic. Malheureusement aucune étude critique préalable n'a permis d'établir des corrélations statistiques entre les différents groupements plus ou moins complets des critères de MacKay et les constatations anatomo-pathologiques. Cette absence de totale certitude clinique sera retrouvée tout au long de cette étude. Nous suivrons Mac Alpine dans la discussion qu'il fit de ces six critères.

1° Le critère de l'âge

La maladie débute le plus fréquemment à la troisième décade de la vie. Ragnar Mûller en 1949 donne âge extrême de début 5 à 40 ans. Mais le début peut se faire plus tôt : Mac Alpine a un cas survenu avant l'âge de 5 ans dans sa série.

A l'inverse, il existe des scléroses en plaques plus tardives : Charlin et Deschassieux citent un début à 55 ans, Low et Carter à 56 ans.

Notons que ces débuts tardifs ne sont peut-être qu'apparents et qu'une première atteinte plus précoce (sensitive notamment) a pu être oubliée ou négligée.

Pour être rigoureux sur le diagnostic des cas familiaux, il est nécessaire d'exiger que l'âge soit compris entre 5 et 40 ans, a moins que d'autres éléments imposent le diagnostic par ailleurs.

2° Dissémination des lésions dans l'espace

Le critère le plus important, avec le critère évolutif, : la présence de foyers disséminés est un argument de haute probabilité. Mais beaucoup de formes cliniques ont un début monosymptomatique, et l'étude anatomique des lésions de la sclérose en plaques montre qu'elles sont souvent silencieuses cliniquement.

Au Middlesex Hospital de 1950 à 1955, 63 % des débuts étaient monosymptomatiques ! Dans ces cas, l'étude du liquide céphalo-rachidien permet parfois de renforcer la présomption de sclérose en plaques. On risque surtout par la stricte observation de ce critère des erreurs par défaut.

3° Dissémination des lésions dans le temps

Evolution par poussées avec notion de rémissions parfois totales. Excellent critère également, mais qui n'est pas absolument constant, ni spécifique (des poussées peuvent survenir, notamment dans les hérédodégénérescences, des rémissions, exceptionnelles, ont été aussi décrites). A l'inverse l'atteinte peut

n'avoir lieu qu'une fois, ou à des intervalles très écartés : on sait la précocité fréquente de la névrite rétrobulbaire et le fait que celle-ci peut précéder souvent de loin : 15 ans ou plus, la première rechute. Néanmoins, là encore, les erreurs par excès seront moins nombreuses que celles par défaut.

4° L'incapacité croissante

est un bon élément pour caractériser la maladie ; quand elle n'existe pas, il faut avoir par ailleurs de sérieuses raisons de porter le diagnostic de sclérose en plaques. Celle-ci est, dans la majorité des cas, progresivement invalidante, mais une meilleure connaissance de la maladie a apporté la notion de formes relativement bénignes (Mac Alpine parle pour ces cas de haute résistance).

Millar et Allison en Irlande du Nord trouvèrent sur 700 cas, 4 % de malades ayant seulement une impotence légère après 25 ans d'évolution.

Sutherland en Ecosse du Nord, après une même durée, obtint le chiffre plus élevé de 11,8 %. Ces chiffres sont loin d'être négligeables et sont à peu près équivalents à ceux de l'incidence familiale trouvée par les enquêteurs.

5° Changement dans la courbe d'or colloïdal ou de benjoin colloïdal

Bon critère joint à la notion d'une sérologie (BW-Nelson) négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

D'autres signes sont à ajouter dont les seconds prendront peut-être à l'avenir une plus grande importance, ce sont : la pleïocytose modérée, l'augmentation de la protéinorachie et surtout de sa fraction γ. Cette augementation se voit dans 72 % des cas (Bellanger) et s'accompagne dans 62 % des cas d'une baisse des β globulines. L'étude fine des γ globulines permettrait déjà de différencier par le spectre de celles-ci la sclérose en plaques de certaines autres leucoencéphalites.

La simple augmentation modérée de la protéinorachie peut donner en

période évolutive de sérieux arguments pour distinguer dans les observations familiales la sclérose en plaques des hérédodégénérescences, encore qu'une augmentation des protéïnes rachidiennes ait été signalée en période de poussée dans certaines variétés de ces dernières.

Ainsi les critères biologiques permettent un diagnostic très probable quand le tableau clinique est évocateur par ailleurs ; mais dans de nombreux cas il laisse subsister le doute.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le polymorphisme de la maladie peut lui faire emprunter l'aspect de nombreuses affections. Dans le cas qui nous occupe, le groupe des maladies à éliminer est avant tout celui des hérédodégénérescences. Elles commencent plus tôt en général que la sclérose en plaques : la maladie de Friedreich entre 10 et 20 ans, la paraplégie de Strumpell dans l'enfance, seule l'hérédoataxie de Pierre Marie pouvant débuter après 20 ans a un début qui chevauche celui de la majorité des scléroses en plaques, pour cela elle est plus facile à confondre avec un tableau clinique souvent comparable. Ces maladies associent à des degrés divers des troubles de la sensibilité (surtout profonde), pyramidaux cérébelleux, vestibulaires. L'atteinte possible mais peu fréquente de la corne antérieure donne des amyotrophies caractéristiques distales. Certains éléments cliniques sont caractéristiques de ces hérédodégénérescences. Au point de vue séméiologique : l'évolution progressive, le début fréquent par les membres inférieurs où les signes prédominent, l'atteinte oculaire en général bilatérale et analogue chez tous les membres d'une même famille, sans que ceci soit une règle absolue.

Dans la sclérose en plaques, il s'agit d'une névrite optique rétrobulbaire caractérisée par son absence de systématisation, la notion d'une dissociation entre lésions anatomiques et signes cliniques et surtout l'évolution par poussées régressives.

Dans les hérédodégénérescences, il s'agit au contraire :

1° d'une dégénérescence tapeto-rétinienne périphérique à type de rétinite pigmentaire ou centrale réalisant une dégénérescence maculaire plus rare ;

2° d'une atrophie optique tardive d'évolution lente, ou précoce d'évolution rapide.

Cette atrophie est de type primitif avec au fond d'oeil papille blanche à bord net, baisse de l'acuité visuelle et rétrecissement concentrique du champ visuel périphérique. Il s'agit très rarement dans ces cas d'une névrite optique rétrobulbaire. Au stade avancé de celle-ci le diagnostic peut être difficile, il est presque impossible sans l'étude purement anamnéstique des parents non examinés.

L'abolition d'un réflexe est en faveur d'une hérédodégénérescence, bien qu'elle puisse se voir dans la sclérose en plaques. Mais sa constatation fera rechercher avec une plus grande rigueur les autres éléments du diagnostic.

Deux lois ont été établies à propos des hérédodégénérescences.

1° Dans le temps :

a) loi de l'homochronie fréquente sans être absolue dans une même famille, début de la maladie au même âge, surtout pour le syndrome de Friedreich,

b) loi de l'anticipation dans l'hérédoataxie de Pierre Marie : le début est plus précoce à chaque génération.

2° Loi de l'homotypie et de l'aggravation, similitude des tableaux cliniques chez tous les membres d'une même famille avec aggravation possible à mesure qu'on descend les générations.

Le mode de transmission serait plutôt récessif pour la maladie de Friedreich, dominant pour l'hérédoataxie de Pierre Marie ; l'association des deux types cliniques étant possible dans une même famille.

Le diagnostic d'hérédodégénérescence devient certain lorsque sont constatés parmi les troubles fréquemment associés à l'atteinte neurologique :

- une atteinte cardiaque, non tant les troubles du rythme qui témoignent d'une atteinte vagale, mais les troubles caractéristiques surtout électrocardiographique (troubles du rythme, modification de l'axe électrique, inversion de T en D_3 et D_2, V_5 et V_6)

- une cataracte, une choriorétinite, l'existence de pieds creux, d'une cyphoscoliose, constituent de bons éléments diagnostiques.

Les critères anatomiques, lorsqu'ils peuvent être obtenus permettent un diagnostic formel : il s'agit en effet dans ce groupe d'affections d'une dégénérescence neuronale primitive et prépondérante, gardant les mêmes caractères, quelqu'en soit le siège.

Les axones sont nettement atteints, irréguliers, les corps cellulaires secondairement altérés, rétractés ou détruits. Les modifications de la glie, fonction de l'évolutivité sont toujours au 2e plan derrière l'atteinte nerveuse. Un aspect tourbillonnant peut exister surtout au niveau des cordons postérieurs. Ces atteintes sont systématisées en faisceaux. Les poussées évolutives sont reconnues : par l'existence de petits foyers de dégénération, de nodules microgliaux, de périvascularites lymphocytaires.

D'autres maladies familiales peuvent encore simuler en règle d'assez loin la sclérose en plaques : c'est le cas notamment de la dégénérescence hépatolenticulaire à forme de pseudosclérose de Westphall, Strumpell qui doit son nom à la ressemblance qu'y peut prendre le tremblement avec celui de la sclérose en plaques. En fait, cette ressemblance est assez superficielle et un examen clinique suffisant permet de reconnaitre facilement cette maladie familiale sur l'ensemble des autres signes, notamment la note extra-pyramidale si particulière dans cette affection. D'autres affections familiales peuvent tromper également surtout lorsque l'examen est insuffisant. Cela est trop évident pour qu'il faille y insister, mais on ne saurait trop souligner par contre la nécessité d'unexamen rigoureux de tous les cas de sclérose en plaques familiales.

En dehors des maladies familiales, de nombreuses affections sont susceptibles de simuler une sclérose en plaques. Si théoriquement leur importance est plus faible que celle des maladies familiales, dans le problème qui nous occupe, elle peut n'être pas négligeable quand on étudie des cas isolés : la coïncidence d'une sclérose en plaques vraie ou supposée chez un membre d'une famille et d'une affection simulant plus ou moins cette dernière chez un de ses parents ne peut être écartée à priori.

Il ne peut être question ici de passer en revue ni de discuter tous les innombrables problèmes diagnostiques de la sclérose en plaques. Il nous suffira de rappeler par exemple que la méconnaissance des complications neurologiques des malformations de la charnière occipitale conduit dans de nombreux cas au diagnostic erroné de sclérose en plaques.

En effet, peuvent coexister de façon remarquable des signes médullaires des signes cérébelleux, des signes d'atteinte des paires craniennes, tout au moins des dernières. Dans ce cas, les arguments évolutifs et surtout les examens complémentaires : radiographie de face et de profil de la charnière occipitale renforcent les arguments contre ce faux diagnostic. Les tumeurs de la fosse postérieure donnent un tableau dont les éléments sont semblables à ceux de la sclérose en plaques mais certains caractères leur sont particuliers : symptomatologie focalisée, unilatérale, atteinte de certains nerfs craniens (nerf auditif, nerfs mixtes) absence de signe sensitif , notion d'une évolution progressive enfin. Ces signes s'ils sont associés à d'autres évoquant une hypertension intracranienne, permettent de douter fortement du diagnostic de sclérose multiloculaire. Le problème peut cependant dans certains cas être très difficile. Seuls des examens complémentaires peuvent le trancher : radiographies craniennes en position élective, examen cochléo - vestibulaire, examens radiologiques avec contraste.

Un troisième groupe d'affections, les lésions vasculaires du tronc cérébral, ressemble à la sclérose en plaques. La symptomatologie en est bien focalisée le plus souvent, leur début est brutal. Mais ces critères de localisations et d'évolution ne sont pas absolus et le terrain athéromateux constitue un bon argument de diagnostic.

L'existence d'un syndrome medullaire primitif, sans la connaissance d'autres signes mesocéphaliques ou oculaires pose également un problème : l'étude des antécédents, l'apparition d'autres symptomes, apporteront les meilleurs arguements en faveur de la sclérose en plaques. Mais dans l'étude qui nous occupe, l'existence d'un syndrome médullaire isolé ne peut être mis sur le compte de la sclérose en plaques avec certitude ; deux ordres de signes feront écarter cette étiologie : l'existence d'un signe d'atteinte périphérique comme l'abolition d'un réflexe, ou l'absence de signe sensitif..

Enfin, les formes cliniques atypiques ou les formes monosymptomatiques, telles la névrite optique rétro-bulbaire devront pour que l'on soit certain du diagnostic signaler leur nature par l'évolution et la survenue d'autres signes.

Un dernier groupe de maladies pourrait également être évoqué ici, ce sont les autres affections démyélinisantes. En réalité, si le problème des rapports entre cette affection et la sclérose en plaques revêt la plus grande importance théorique, il se pose rarement sur le plan de la pratique clinique. On peut dire encore que dans certains cas l'erreur est de peu d'importance étant donné la relation probable entre l'affection considérée et la sclérose en plaques. C'est notamment le cas de la maladie de Schilder dans sa forme inflammatoire.

Le problème pourrait être plus grave si on considère les leudodystrophies en raison de leur incidence familiale. Il s'agit en fait d'affections relativement rares et leur incidence dans une statistique ne risque guère de la modifier notablement.

On voit quels écueils doivent surmonter ceux qui s'attaquent au problème des scléroses en plaques familiales en présence des seuls éléments cliniques. Ces écueils paraitront lors de l'étude des observations isolées. La nécessité d'une très grande rigueur diagnostique est donc manifeste. On risque avec des critères de diagnostic sévère de diminuer le nombre de sclérose en plaques familiales, si malgré tout le nombre en reste supérieur à ce qu'on pourrait attendre d'une simple répartition du hasard, les résultats n'en seront que plus probants.

ETUDE DES DIFFERENTES ENQUETES - DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Des observations isolées ont été publiées au début, telles :
- celles de Eichhorst en 1896 qui présenta le cas d'une mère et de son fils,
- Cestan et Guillain en 1900
- Reynolds en 1904

Ces observations ont été recensées ensuite par MacKay en 1950, qui releva 79 cas auxquels il rajoutait 5 observations recueillies par lui-même. Dans cette étude la maladie existait 3 fois dans une même fratrie à 9 reprises, 2 fois à 54 reprises : la maladie avait été observée dans 13 observations chez un procréateur et son enfant et dans 15 cas chez des parents plus lointains.

D'autres auteurs ont étudié le problème de la sclérose en plaques familiale en présentant un petit nombre d'observations : Dereux en 1936 à l'occasion de la publication du cas de 2 soeurs sans examen anatomopathologique exprime son scepticisme quant à la certitude des cas familiaux. Cet auteur cite Rhein qui décrit sept formes cliniques de la paraplégie spasmodique familiale dont une, la 6e réalise une forme de sclérose en plaques ; il cite également le cas de J.A. Barré de Strasbourg qui a vu 300 cas de sclérose en plaques en 15 ans sans un cas familial. Mais il faut bien dire que l'exemple de ce dernier est unique.

Le cas que rapporte Dereux est celui de deux soeurs dont la maladie a commencé à des âges voisins; les tableaux cliniques, bien que différents ont des points de ressemblance : même série de symptômes cérébelleux, pyramidaux des membres inférieurs, troubles sphinctériens avec de plus pour la plus jeune soeur l'existence d'une névrite rétrobulbaire et d'un nystagmus. L'auteur conclut en disant qu'il ne peut apporter la preuve du diagnostic en l'absence d'examens anatomo-pathologiques malgré un aspect évolutif évoquant bien une sclérose en plaques.

Garcin également en 1936 publie un cas souvent cité, car il élimine le rôle de l'environnement commun : il s'agit d'un frère et de sa soeur ayant été séparés à l'âge de 3 ans. :

- la soeur ressentit les premiers symptômes à 43 ans : évolution progressive et d'une seule tenue d'une paraplégie spasmodique avec des cutanés abdominaux abolis, accompagnés d'un syndrome cérébelleux net aux membres inférieurs, plus discret aux membres supérieurs, enfin des paresthésies variées des mains et des jambes avec quelques troubles objectifs de la sensibilité épicritique et thermoalgésique aux membres inférieurs. La ponction lombaire montrait 0,35 g d'albumine par litre, une sérologie négative (BW) et 1,5 lymphocytes par mm3 avec un benjoin floculant dans les tubes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10.

- le frère avait un syndrome analogue bien qu'installé à un âge différent :

= à 16 ans, amblyopie importante et transitoire, baisse de l'acuité visuelle de l'oeil gauche,

= à 26 ans, paraplégie spasmodique typique alors que le sujet sortait d'un sanatorium où il était traité pour lésion pulmonaire apicale.

Progressivement s'installent une démarche instable, un syndrome cérébelleux des membres, des troubles sphinctériens, une impuissance génitale transitoire. Puis s'établit une paraplégie en extension hyperspasmodique avec réflexes de défenses , en même temps que les réflexes du membre supérieur sont très vifs, il existe un nystagmus au regard latéral. L'examen oculaire montrait une décoloration du segment temporal de la papille. Signalons l'existence de deux pieds anormalement cambrés. La ponction lombaire montrait une albumine à 0,35 g °/₀₀ et 4 lymphocytes par mm3. La sérologie était négative (BW). Le benjoin floculait comme chez la soeur du malade dans les tubes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, Le diagnostic de sclérose en plaques a été porté pour le frère et la soeur mais sans certitude absolue. En effet l'auteur fait remarquer la ressemblance des deux tableaux cliniques à dominance de paraplégie spastique. L'existence de troubles cérébelleux, l'évolution globalement progressive, et surtout l'existence de pieds creux chez le frère.

Néanmoins, plaident en faveur de la sclérose en plaques les altérations du liquide céphalo-rachidien, l'existence de troubles oculaires précoces et unilatéraux chez le frère, l'âge de début différent.

"Mais tous ces éléments ne suffisent pas pour rejeter l'hypothèse d'une paraplégie spasmodique familiale ou d'une maladie familiale à forme clinique de sclérose en plaques dans ces cas".

Il existe en effet des signes cliniques des deux maladies hérédodégénérescence et sclérose en plaques, chacune d'entre elles ne pouvant assumer leur ensemble.

Amyot Roma en 1954 présente l'observation de trois soeurs, l'âge du début étant respectivement de 26, 28 et 30 ans. On remarque aussi une certaine similitude entre les signes cliniques des deux premières observations et à un moindre degré de la 3ème : installation progressive d'une quadriplégie spastique d'un degré différent chez les trois soeurs.

Dans les trois observations, installation d'un syndrome cérébelleux du membre supérieur gauche.

Existence dans la première et la deuxième observation d'une hémiparésie faciale à droite pour l'une, dont le côté n'est pas précisé pour la deuxième, celle-ci étant regressive.

Signes au fond d'oeil identiques dans la lère et la 2e observation.

Abolition de la sensibilité vibratoire dans le ler et le 2e cas aux membres inférieurs.

Seule la 3e soeur a présenté une rémission vraie, totale de deux ans. Par ailleurs, dans l'ensemble des trois cas, on ne relève guère qu'une régression de l'hémiparésie faciale dans le 2e cas et une régression partielle : retour à la normale de la fonction cérébelleuse dans le 3e cas.

Ainsi les deux premières observations se ressemblent par la localisation des signes neurologiques, leur évolution progressive. Seul le 3e cas présente une vraie rémission. Les signes biologiques, réactions de Lange, benjoin, sont positives dans le ler cas. L'examen anatomopathologique pratiqué dans le 3e cas montre des plaques typiques cérébrales.

Amyot confirme son diagnostic pour le 3e cas, mais ne peut l'assurer pour les 2 premiers.

Melle St Aubert Léotard présente dans sa thèse (Lille 1957) le cas de 3 frères avec un examen anatomopathologique pour le 3e cas. Dans ce cas également on retrouve des points communs, bien que les tableaux cliniques et les évolutions soient différents..

Il existe une atrophie thenarienne franche dans le ler et le 2e cas, au fond d'oeil des troubles prédominants à gauche, une paraplégie chez les 3 frères à un moment donné de l'évolution.

La biologie est nettement pourtant en faveur de la sclérose en plaques, hyperprotéinorachie, floculation du benjoin de type paralytique, hyperlymphorachie avec une sérologie négative.

L'examen anatomo-pathologique du 3e cas (Mme Mollaret et J. Bertrand) est caractéristique d'une sclérose en plaques.

Bourguiba (Thèse Paris 1958) présente l'observation prise dans le service du Pr Boudin d'une mère et de sa fille : observation clinique et biologique précise sans examen anatomopathologique.

- La mère Madame Jo..., a commencé sa maladie à 34 ans. En 4 ans s'installent un syndrome cérébello-spasmodique des 4 membres, des troubles disséminés de la sensibilité, précédés de fourmillements des 4 membres, de décharges électriques lors des mouvements. Dans l'évolution il n'y a jamais eu de récupération franche, par contre les poussées étaient nettes suivies d'améliorations partielles. La ponction lombaire était normale.

On note toutefois un épisode amblyopique passager. Sans signe à l'examen ophtalmologique. Il existait des troubles sphinctériens discrets.

- La fille de cette malade, Melle Jo..... a commencé à 22 ans sa maladie par des troubles sensitifs évocateurs de la sclérose en plaques (dysesthésies au niveau du tronc et des hanches), puis surviennent rapidement (en 1 an environ) des dysesthésies généralisées qui ont été régressives, un syndrome cérébelleux prédominant à droite, des signes d'irritation pyramidale généralisée prédominant à gauche. La ponction lombaire montre une hypercytose et une hyperprotéinorachie (0,30 g °/₀₀), toutes les deux discrètes. Notons également l'existence de troubles vestibulaires et de la vue. Ces derniers sans signes d'examen.

L'évolution s'est faite en plusieurs poussées avec régressions nettes.

De ces deux observations la 2e semble caractéristique d'une sclérose en plaques : atteintes disséminées, poussées régressives, hyperalbuminorachie.

Mais on note également des ressemblances dans les 2 tableaux cliniques (syndrome pyramidal et cerebelleux des 4 membres).

Koslow William (Thèse Bâle 1957)

rapporte le cas familial assez exceptionnel (voir tableau généalogique ci-joint) où existent 3 cas certains : la mère et deux filles, 2 cas probables : deux autres filles (cette observation a été recueillie à Oustwettinger dans le Würtemberg)

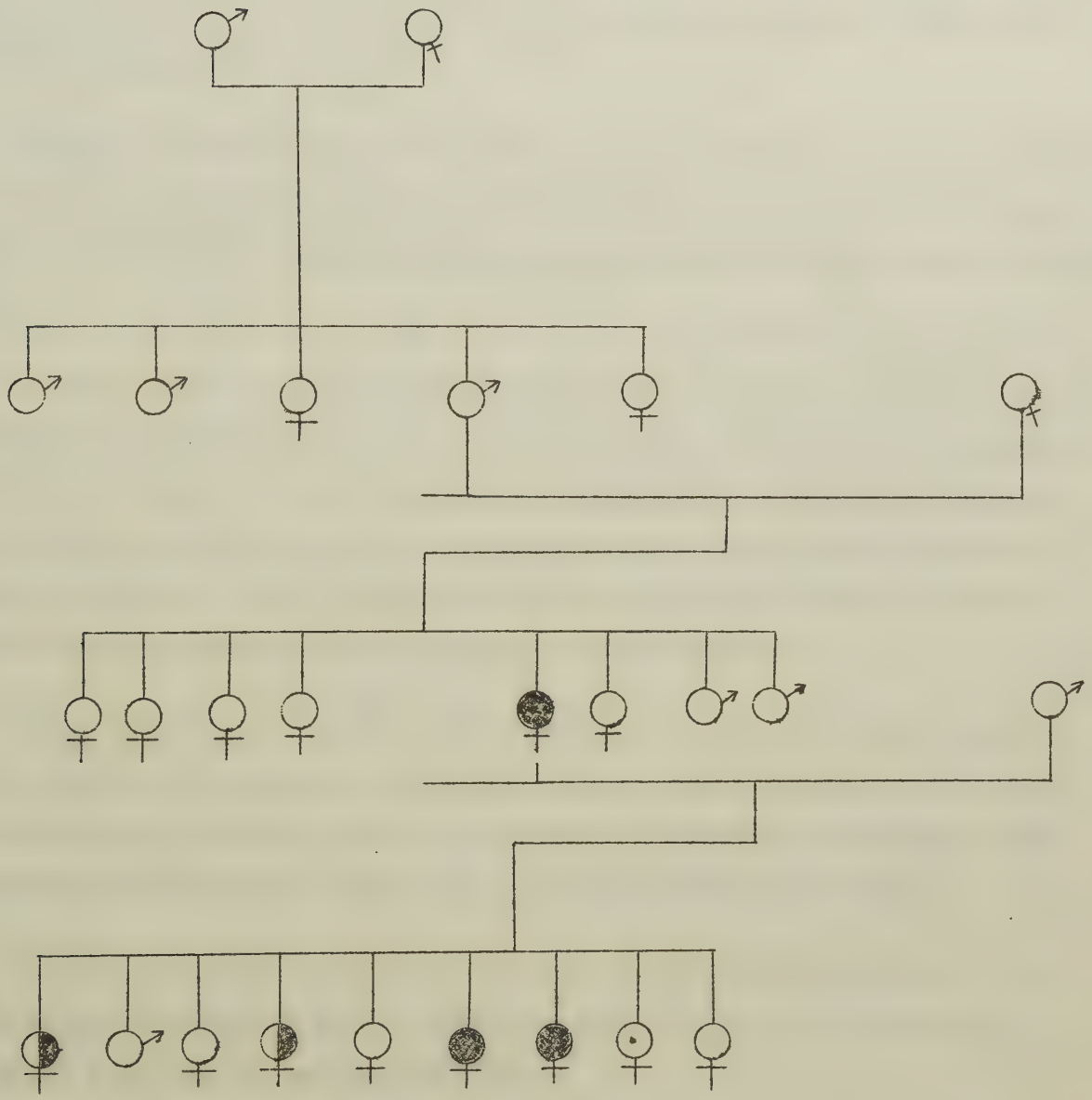
Ces observations ont ceci de remarquable qu'à partir de 30 ans environ elles développent une paraplégie, d'évolution progressive pour la mère et pour deux d'entre elles, sujettes à des rémissions qui sont nettes pour une fille. Il existe une extension aux membres supérieurs pour la mère et l'une des filles, au membre supérieur gauche, pour une autre, avec amyotrophies distales (interosseux).

Les conséquences à tirer de cette observation sont néanmoins limitées, car deux des cas sont insuffisamment détaillés. On peut faire deux remarques :

1° une autopsie a pu être pratiquée chez l'une des filles montrant de nombreux foyers de sclérose en plaques dans la moëlle et le cerveau, notamment dans la région hippocampique. Une autre des soeurs était atteinte de schizophrénie, peut-on en faire un rapprochement en faveur de l'analogie des causes ? (la malade dont on fit un examen anatomique présentait une démence) ou bien cette psychose associée est-elle en faveur d'une sensibilité héréditaire et non spécifique du système nerveux. Néanmoins le hasard peut seul intervenir.

2° Koslow attribue un rôle favorisant au saturnisme (un tuyau de plomb apportait l'eau de la consommation familiale). Il s'appuie sur la notion d'une diminution de l'excrétion urinaire d'acide hippurique plus élevée que la normale après ingestion de glycine.

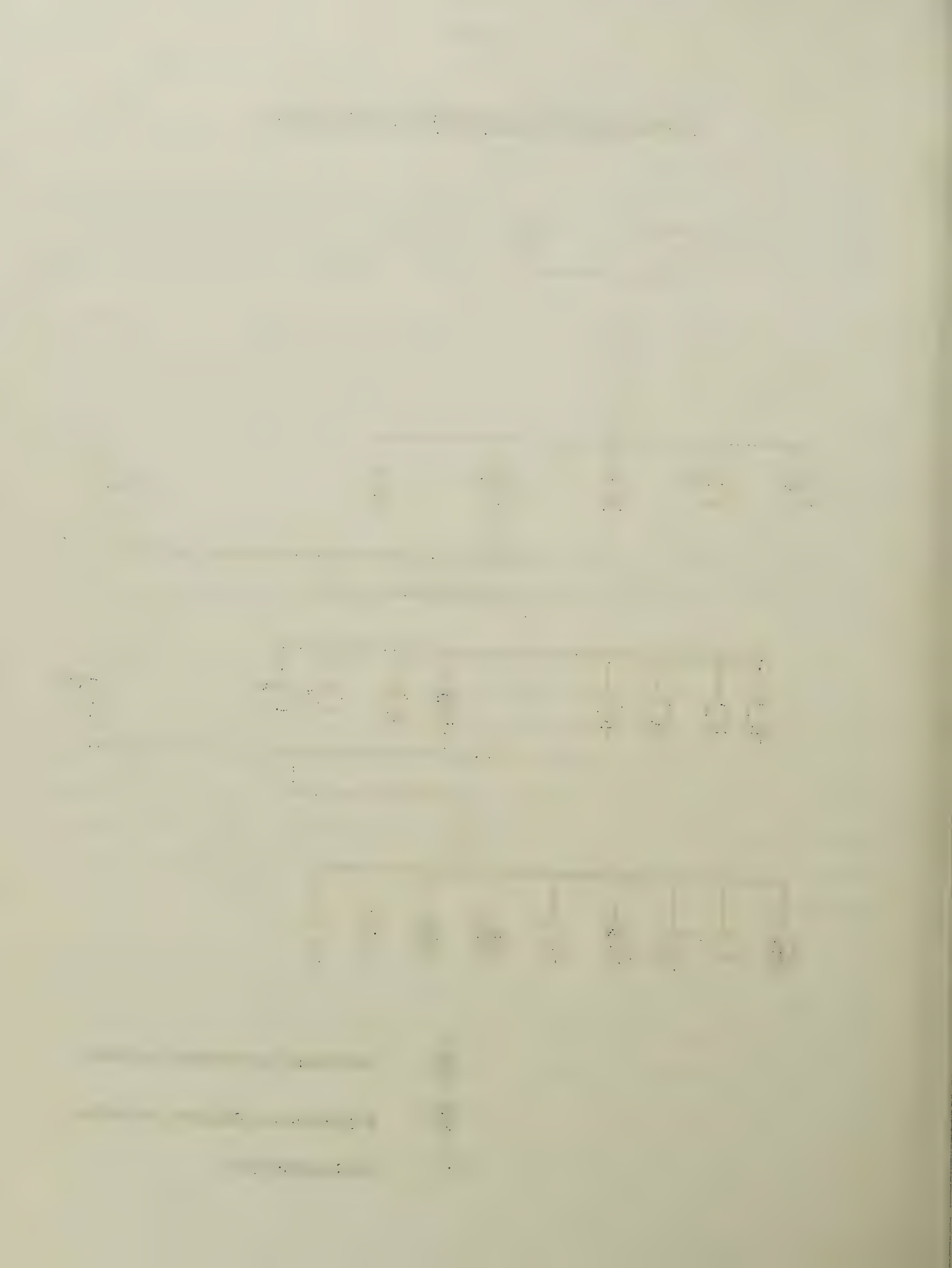
Famille étudiée par KOSLOW (Bâle 1957)



sclérose en plaques certaine

sclérose en plaques probable

schizophrénie



Dans les observations que nous avons citées :

nous avons vu que le diagnostic différentiel d'avec les hérédodégénérescences ne pouvait être fait avec une certitude absolue en présence des seuls éléments cliniques. Nous avons cru reconnaitre dans les observations présentées des points de ressemblances dans les tableaux cliniques à l'intérieur d'une même famille.

Borgna en 1957 écrit que le cadre clinique de la sclérose en plaques familiale n'a pas une individualité particulière, il insiste seulement sur la plus grande fréquence d'une paraparésie progressive que nous avons également constatée.

L'association entre hérédodégénérescence et sclérose en plaques a été décrite par Brouwer en 1939 qui posa le diagnostic de sclérose multiloculaire chez une femme de 23 ans et deux tantes paternelles de celle-ci. L'autopsie montra chez une des tantes une sclérose en plaques, chez l'autre une héré dodégénérescence. Cette association est-elle plus grande que ne le veut le hasard dans une famille et même pour un malade donné ?

Mais dénombrer seulement les observations publiées séparément n'a aucune valeur pour préciser un facteur familial, car le nombre total de sclérose en plaques n'est pas connu et la preuve de l'incidence familiale ne peut se donner qu'en faisant le rapport des cas familiaux aux cas totaux.

Leur accumulation ne peut servir qu'à une recherche génétique, à laquelle Pratt, Composton et Mac Alpine se sont livrés en 1951 (nous y reviendrons à propos de leur publication).

La première enquête systématique fut menée par Curtis entre 1933 et 1937 dans les environs de Bonn et Heidelberg.

Celui-ci fit un examen personnel de 3129 parents de 106 malades ; parmi ceux-ci 10 avaient un parent atteint. Le calcul de l'incidence familiale, c'est-à dire du nombre de malades ayant un parent atteint, par rapport au nombre total

donnait un taux de 9,4 %.

L'originalité de l'enquête, en dehors de son ampleur, consiste dans: le choix d'une série témoin de comparaison de 640 parents, de 56 malades atteints de fractures, où l'incidence familiale de la maladie était nulle.

L'auteur compare la fréquence de la maladie dans les familles des patients avec celle trouvée dans la population suisse par Bing et Reese en 1932. La première de 0,61 % est beaucoup plus élevée que la deuxième : 0, 023 %

Curtius conclut à un facteur familial et remarque dans les mêmes familles la plus grande fréquence d'autres maladies familiales, de tremblements, de troubles mentaux variés. Il en conclut l'existence d'une "bereitschaft" : disposition constitutionnelle familiale non nécessaire mais adjuvante.

Deux critiques peuvent être adressées à ce travail :

- le choix d'une incidence globale de référence de la maladie non choisie dans les mêmes conditions de temps ni de lieu. Cette incidence étant celle de la Suisse en 1932.

- la deuxième est que plusieurs de ces cas ne sont pas certains, le diagnostic de sclérose en plaques ayant été posé sur des tableaux cliniques trop pauvres.

Néanmoins cette enquête est la première de ce genre et sera suivie de plusieurs autres qui s'en inspireront.

ooo

Mac Alpine en 1946 sur 142 cas étudiés retrouve 8 cas familiaux de la maladie.

Il reprit avec Pratt et Compston en 1951 ces cas pour une enquête qui est la plus complète de celles qui ont été effectuées.

Enquête de PRATT, COMPSTON et MAC ALPINE - Tableau 1

	Groupe 1	Groupe 2	
	142 cas - 8 familles	168 cas - 12 familles	
	Incidence familiale pour les groupes 1 et 2 = 6, 5 %		
	enquête sur la parenté proche procréateurs, frères, enfants	enquête familiale plus poussée	Total
procréateurs	2	1	3
frères et soeurs	6	6	12
parents plus lointains	1 (cousin) non compté	6	6
cousins germains		3	
tante maternelle		1	
neveu fraternel		1	
oncle paternel		1 en plus d'un frère	

Enquête de PRATT, COMP ON et MAC ALPINE - Tableau 2

1	Frères de plus de 15 ans 2	Nombre de cas de Scléroses en plaques 3	colonne 3 / colonne 2 — 1/2000
nombre de patients 168	538	5	18
	Nombre de procréateurs corrigé		
nombre de patients : 310	465	3	13

Enquête de PRATT

Tableau 3

Nombre de patients étudiés	parenté	Nombre de cas	Incidence
310	géniteurs	3	3/620
168	frères	6	6/538

Tableau 4

	Nombre de cas familiaux	Nombre de cousins germains	Auteurs
	106	3	CURTIUS
	632	6	BELL
	134	2	PRATT
Total	872	11	
Incidence Globale	1,26 %		

Tableau 5

Parenté relative	Nombre de cas
père-fils	3
père-fille	11
mère-fils	10
mère-fille	27
Total	51

Celle-ci comporte 2 parties : l'une étudie de façon détaillée la parentée de deux groupes de malades : le premier de 142 cas, celui présenté en 1946 et le 2e de 168 cas où l'on retrouve 12 familles avec plus d'un sujet atteint de sclérose en plaques.

L'enquête familiale portait sur les frères et soeurs du 1er groupe et a été plus poussée pour le second : recherche parmi les oncles et les cousins. Néanmoins le nombre total des parents a été impossible à préciser.

La fréquence de la maladie parmi les frères et soeurs des malades et parmi leurs procréateurs a été calculée (voir tableau 1 et 2, pages 22 et 23).

1° le nombre des frères et soeurs vivants des 168 malades du 2e groupe était de 538. Parmi ceux-ci, 5 cas de sclérose en plaques vivants (1 des cas étant décédé entre temps) ; ce qui porte l'incidence à $\frac{5}{538}$, c'est-à-dire 0,92 %

2° le calcul de l'incidence chez les procréateurs pour les deux groupes a obligé à une estimation. Les parents de 310 patients étaient 620, mais en admettant que l'âge moyen de découverte de la maladie est de 30 ans, les parents de ces malades ont en moyenne 60 ans à cette période. La mortalité moyenne avant 60 ans est de 25 %. Le nombre corrigé est donc les 3/4 de 620 soit 465 ; ce qui donne une incidence chez les procréateurs de 0,64 %. Les auteurs calculent l'incidence globale en prenant arbitrairement une durée moyenne de la maladie de 18 ans, l'incidence en Angleterre étant alors de 1 sur 2000. Pratt et ses collaborateurs aboutissent ainsi à un risque 18 fois plus grand pour la fratrie, 13 fois plus grand pour les géniteurs.

Nous avons détaillé cette enquête pour en voir la méthode. Les auteurs ont en effet éprouvé des difficultés pour la détermination totale du nombre des parents et le taux de morbidité générale. En effet, une critique pourrait être faite : la détermination arbitraire de la durée de la maladie peut amener une incidence fausse, or celle-ci peut varier dans des proportions importantes faussant l'incidence familiale relative. Par exemple : en Galles du Nord

en 1931, 1 sur 8600, alors qu'en Cornouailles, le calcul de l'incidence aboutit à un taux de 1/5000.

La 2e partie de l'enquête comporte une discussion génétique.

1° Sur les observations familiales présentées (voir tableau 3) il existe un rapport du simple au double entre parents et enfants qui est en faveur d'un gêne dominant.

2° Sur les observations recueillies dans la littérature, au nombre de 217 en comptant celles des auteurs, les enfants et les parents ont été atteints 51 fois ensemble ; ceci pour les auteur est suggestif d'un gêne dominant. En effet, si le gêne était récessif, l'atteinte simultanée du géniteur et de l'enfant suppose que l'un des parents porte 2 fois le gêne et que l'autre est conducteur (porteur d'un gêne). Ceci suppose une trop forte distribution du gène récessif. Ce cas se produisant dans 1/4 environ des familles de malades. Par ailleurs par recoupement avec le reste de la parentèle, les déductions suivantes peuvent être tirées : l'incidence familiale chez les cousins germains est de 1,26 %*. Cette distribution de la maladie suppose chez les procréateurs une distribution du gène 4 fois plus forte. Or l'un des parents, celui d'où vient le cousinage, a déjà une dispersion du gène récessif de 1/2 ; la dispersion chez l'autre parent sera :

$$\frac{1}{2} \times x = \frac{1}{400} \qquad \text{d'où} \qquad x = \frac{2}{400} = \frac{1}{200}$$

Pourtant il s'agit d'un gène récessif, un sujet malade doit avoir 2 parents conducteurs et 25 % de malades dans sa fratrie, or l'incidence chez les frères n'est que de $\frac{1}{90}$-e.

Devant ces résultats discordants, les enquêteurs concluent que le matériel n'est pas homogène, et que plusieurs gènes peuvent se combiner pour former l'hérédité de constitution.

* Voir tableau 4

Pour notre part, la discussion nous semble difficile à engager lorsque l'on considère que la majorité des cas de la sclérose en plaques ne sont pas familiaux : ceci éliminant à priori le cas d'un gène entièrement manifeste. Nous ne pouvons dire si la pénétrance est constante, toutefois l'incidence familiale est du même ordre de grandeur dans toutes les enquêtes. Si la constance peut être établie, l'association nécessaire de plusieurs gênes pourrait être invoquée pour la détermination de la maladie. Mais si un facteur exogène est nécessaire, la non constance de son intervention rend variable le taux de morbidité de chaque génération, alors même que la transmission génétique d'un facteur intrinsèque est constante.

Ce problème ne peut être résolu que par un test qui dépisterait la vulnérabilité de terrain et permettrait de suivre sa transmission génétique. L'hérédité liée au sexe a aussi été étudiée par les auteurs (tableau 5). Les résultats démontreraient l'influence favorisante du sexe féminin, mais l'incidence générale de la maladie montre une prépondérance de ce sexe de 50 % D'autre part le nombre étudié est trop faible pour être significatif. L'enquête conclut à l'existence d'un facteur génétique conjugué à un facteur d'environnement. Les auteurs rappellent qu'un facteur génétique a été retrouvé dans certaines maladies que l'on sait déterminées par d'autres facteurs et ils citent dans tous les domaines de la pathologie l'ulcère peptique, le cancer, la tuberculose (Roberts 1940), le rhumatisme articulaire aigu. Ils mentionnent également les états allergiques.

Ragnar Müller à Stockolm en 1953 étudie une série de 750 malades suivis pendant 25 ans à la clinique neurologique de Stockolm et à la clinique médicale de l'hôpital universitaire à Upsala.

Il fait un examen en 1946 des 569 malades encore vivants. Les recherches sont centrées sur la famille immédiate. Müller examina personnellement les procréateurs et fit une enquête détaillée sur l'état de santé des autres parents.

ENQUETE DE R. MULLER

Tableau 1

	procréateurs	fratrie	enfants
observés	1493	2815	692 $\geqslant$ 10 ans
pondérés	1478	2268	172
atteints de la maladie	5	22	4

Tableau 2

Parenté	Incidence
procréateurs	$0,3 \pm 0,15$
fratrie	$1 \pm 0,21$
enfants	$2,3 \pm 1,15$
total	$0,8 \pm 0,14$

L'auteur souligne également les difficultés de diagnostic vis à vis d'autres maladies, notamment les hérédodégénérescences. Il introduit dans le calcul des incidences une pondération du nombre de ses malades, le poids de chacun étant :

$$Vx = \frac{\text{probabilité d'être atteint avant l'âge de x années}}{\text{probabilité totale d'être atteint}}$$

Sur les 750 malades, 23 avaient un parent proche: procréateur, membre de la fratrie, enfants, atteints ; 4 avaient deux parents atteints par la maladie.* Ces malades étaient distribués en 16 familles. Il y avait plusieurs cas de consanguinité. Dans ce nombre de 27 tous les cas familiaux étaient comptés : les malades hospitalisés et leurs parents atteints de sclérose en plaques. Parmi ceux-ci on dénombre 14 femmes et 13 hommes, la prévalence du sexe féminin n'est ici pas retrouvée.

Le calcul global de l'incidence chez des parents donne le résultat de $0,6 \pm 0,11$ %

Remarquons (Tableau 2), la même prépondérance chez les enfants qui traduit pour Pratt un mode de transmission dominante.

Müller fait remarquer que la distribution des âges est la même pour les cas familiaux et pour les malades de la série totale : arguments pour éliminer les hérédodégénérescences, que devrait faire soupçonner une moyenne d'âge moins élevée dans les cas familiaux.

Les incidences publiées n'ont été comparées à aucune série de référence, mais les chiffres de 6 à 8 ‰ respectivement pour la parenté éloignée et proche semblent élevés de façon significative par rapport aux incidences publiées dans la population globale.

Millar et Allison en 1954 firent une étude en Irlande du Nord. Ils notèrent une incidence familiale de 6, 58 % : 44 familles pour 668 cas. L'incidence de la maladie chez les parents serait 5 à 15 fpis plus importante que celle de la population générale.

* Voir tableau 1

HYllested fit une enquête portant sur une population plus importante : celle du Danemark. Ceci augmente la valeur statistique de ses recherches. Sur 2731 cas, il eut 73 familles avec plus d'un cas chiffre qui correspond à une incidence familiale de 2, 6 % plus faible que celle des autres enquêteurs.

Thums en 1951 a entrepris l'étude du problème par sa voie la plus rigoureuse : l'étude de jumeaux monozygotes. L'auteur conclut à l'absence de facteur familial, mais ses résultats furent discutés : sur 96 malades atteints de sclérose en plaques, ayant un jumeau, 35 n'ont pas été comptés, ce jumeau étant mort avant l'âge de 15 ans, 2 n'ont pu être retrouvés, reste 59 paires dont 50 ont été examinées, 14 de ces paires sont monozygotes et sur ces dernières on ne comptait qu'un cas de sclérose en plaques douteux et un jumeau qui, mort à 21 ans, n'avait pas eu le temps d'atteindre l'âge où l'on contracte habituellement la maladie.

La série de Thums comprenait 14 jumeaux, ce qui suppose un large terrain d'investigation ; en effet, si l'on prend la population de l'Allemagne fédérale (50 millions d'habitants), le nombre de paires de jumeaux calculé (d'après le précis de génétique du Professeur Lamy) est de 40 000 dont 1/4 de monozygotes c'est-à-dire 10 000. Si l'on prend comme fréquence de la maladie 1/2000,le nombre de jumeaux atteints est de 5 environ, ce qui fait 3 paires atteintes si elles sont concordantes ou 5 si elles sont discordantes.

Pratt reprit en 1951 l'étude sur des jumeaux d'après un relevé fait dans la littérature, employant la série de Thums. Il réunit 35 paires de jumeaux monozygotes atteints à 8 occasions,34 paires de jumeaux dizygotes atteints à 2 occasions. L'incidence familiale semble là aussi plus grande que le hasard, mais toutes les paires néanmoins ne sont pas concordantes.

Cette notion et celle-ci seule permet de confirmer l'existence d'un probable facteur exogène, nécessaire à la révélation de la prédisposition morbide par l'installation de la sclérose en plaques.

PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS FAMILIALES

Observation A

Mademoiselle M..... Jocelyne

Les troubles ont débuté en 1960 alors que la malade était âgée de 17 ans, par une maladresse et une astéréognosie de la main gauche, en même temps qu'est apparue une diminution de la force musculaire de la main et de l'avant-bras gauches. Ces troubles gênent la malade dans son métier de sténo-dactylographe, elle ne peut plus taper à la machine pendant 2 ou 3 mois, au bout desquels les troubles régressent.

En novembre 1962 apparaissent des paresthésies du pied gauche à type de fourmillements, en même temps que des troubles de la marche : la malade tombe en essayant de marcher seule. Mademoiselle M..... consulte le Docteur Schobb à Lariboisière. Elle est traitée par ionisation transcérébromédullaire et 15 mg par jour de cortancyl. Au cours de l'hospitalisation surviennent des fourmillements du membre inférieur droit et une diplopie. Celle-ci complètement régressive par la suite. Après son hospitalisation, elle consulte le Docteur Designolles de Beauvais qui note une paralysie faciale droite, des réflexes vifs avec clonus de la rotule à gauche, un signe de Babinski bilatéral, de légers troubles cérébelleux, des troubles sensitifs : astéréognosie de la main gauche, atteinte de la sensibilité superficielle et surtout de la sensibilité profonde aux deux membres inférieurs. L'examen ophtalmologique

montrait une baisse de l'acuité visuelle et des papilles décolorées à bords nets. La malade est alors hospitalisée dans le service du Professeur CASTAIGNE le 8 janvier 1963 : la marche est alors impossible, les mouvements des membres inférieurs sont de faibles amplitude et douloureux. Il existe une diminution nette de la force musculaire aux membres inférieurs portant sur les raccourcisseurs, plus nette à droite, aux membres supérieurs la diminution prédomine aux extenseurs et est plus marquée à gauche. Il n'existe pas néanmoins de paralysie importante. Il existe une hypotonie des membres inférieurs.

Les réflèxes ostéo-tendineux sont vifs aux 4 membres, polycinétiques. Les réflexes des membres inférieurs sont diffusés avec clonus de la rotule et trépidations épileptoïde du pied plus marquée à gauche. On trouve un signe de Babinski, ainsi qu'un signe de Mendel-Betcherew bilatéral. Les réflexes cutanés abdominaux sont également abolis. Les troubles sensitifs sont importants, à tous les modes : sensibilité à la piqûre perturbée surtout à gauche, atteinte de la sensibilité tactile et de la sensibilité thermique. Le sens des positions, le sens vibratoire sont perturbés au niveau des membres inférieurs et du membre supérieur gauche. L'étude de la coordination des mouvements montre une hypermétrie au niveau des membres supérieurs avec adiadococinésie.

La malade éprouve des difficultés à la miction. Une paralysie faciale gauche très discrète prédominant sur le facial inférieur est noté également ainsi que la diplopie. Enfin des vertiges apparaissent avec hyperéflexie vestibulaire bilatérale.

La ponction lombaire montre à cette période une protéinorachie à 0,40 g‰ une hypercytorachie : 22 lymphocytes au mm3, une floculation du benjoin colloïdal étalée dans les tubes 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.

Le diagnostic de sclérose en plaques est alors porté. La malade est traitée par la caryolysine et soumise à une rééducation.

Le 15 mai 1963, une régression importante des troubles s'est produite : la marche est possible, spasmodique, ce signe étant plus marqué à gauche.

La force musculaire est également récupérée. Seule persiste une diminution au niveau de l'extenseur de la main gauche et au niveau du psoas gauche.

Les réflexes sont toujours vifs et exagérés sauf le rotulier gauche qui est faible.

Les troubles sensitifs ont aussi régressé de façon importante. La sensibilité superficielle est normale, la sensibilité profonde inchangée. La coordination des mouvements est désormais pratiquement normale. Il ne subsiste qu'un léger déficit à la manoeuvre index-nez à gauche.

En résumé, les troubles sensitifs, pyramidaux, cérébelleux évoquent par leur association et leur évolution une sclérose en plaques pratiquement certaine. Seule la diminution du réflexe rotulien gauche est inhabituelle. La ponction lombaire révèle une hyperprotéinorachie, une hyperlymphocytose, une floculation du benjoin étalée.

Madame M..., mère de Melle M... Jocelyne.

En 1950, à lâge de 39 ans, la malade est vue pour la première fois par Mr SIGWALD pour des troubles de la marche et de la coordination, une diplopie. L'examen montre à cette période un signe de Babinski droit ainsi qu'une abolition du réflexe cutané abdominal de même côté.

Il existe des signes cérébelleux aux 4 membres prédominant à gauche, une diplopie avec paresie du moteur oculaire gauche. Le fond de l'oeil montre une atrophie bilatérale des papilles prédominant à droite. La ponction lombaire est normale, en dehors d'une hyperprotéinorachie à O,35 ‰.

Après cette première atteinte, la malade a ressenti une amélioration mais en quelques mois, les signes reprennent leur évolution et 5 mois plus tard l'atteinte pyramidale est devenue bilatérale, ainsi que le signe de Babinski. La diplopie a régressé totalement.

En 1954, lors du dernier examen, on constate une augmentation de tous les signes, excepté l'atteinte du moteur oculaire commun gauche qui n'a pas récidivé.

La démarche est très saccadée. Il existe des signes spasmodiques et cérébelleux diffus, une dysmétrie plus marquée à droite, sans adiodococinésie, un nystagmus bilatéral.

Devant ces signes pyramidaux et cérébelleux, joints à l'existence d'une diplopie transitoire, Mr SIGWALD a posé formellement à cette période le diagnostic de sclérose en plaque.

Observation B

Monsieur G... Auguste

En 1954, à l'âge de 24 ans, des troubles sensitifs subjectifs inaugurent la maladie. Il s'agit de paresthésie à type de décharge électrique atténuée, d'hyperesthésie sans intolérance des draps ou des habits aux membres inférieurs.

Puis unehypoesthésie touchant surtout les membres supérieurs survient, existant tantôt à droite, tantôt à gauche avec gêne aux mouvements fins (difficulté de l'écriture, lâchage de sa cigarette).

Ces troubles ont duré environ 2 mois puis ont disparu. Le malade signale également un épisode de diplopie transitoire et douteux.

En mars 1959, de nouveauxtroubles sensitifs apparaissent : paresthésie, sensation de ventre de bois, hypoesthésie génitale sans impuissance.

Ces signes régressent également.

En 1960, les troubles de la sensibilité récidivent à la main et à l'avant bras gauche, accompagnés d'une sensation de difficulté des mouvements et d'une impression de lourdeur et de gêne.

Ces anomalies sont légères et stationnaires.

Le 25 juin 1960, l'installent les troubles sphinctériens qui motivent l'hospitalisation : difficulté à la miction au lever (le malade doit uriner plusieurs fois et forcer) évoluant jusqu'à une rétention importante sans qu'elle soit complète. Il n'y a pas de troubles génitaux. Il n'existe qu'une constipation légère.

L'examen à cette période a été pratiquement normal en dehors d'un petit déficit moteur à la flexion de l'avant-bras sur le bras et de l'existence de réflexes vifs aux deux membres inférieurs; la sensibilité était normale. Le 28 novembre 1961, des vertiges surviennent ainsi que des malaises avec arrêt du langage, pâleur, activité automatique. Ces derniers sont provoqués par le déplacement brusque. L'électroencéphalogramme aussitôt pratiqué est négatif. Devant ces résultats, on pense plutôt à un déséquilibre végétatif qu'à une épilepsie.

La manoeuvre de VALSALVA est positive, le malade reçoit du Bellergal.

Le 9 janvier 1962, les troubles sensitifs et sphinctériens reprennent ainsi que quelques paresthésies aux 2 mains. Le malade en effet éprouve de nouveau des difficultés à la miction. Il existe une impuissance depuis 15 jours.

Le 27 novembre, amélioration des troubles, l'examen clinique est par ailleurs normal.

Les examens complémentaires pratiqués ont montré un culot urinaire normal, les radiographies avec préparation de l'arbre urinaire ont fait apparaître une bifidité pyélo-uretérale banale, qui ne saurait être rendue responsable des troubles mictionnels.

En conclusion, ce malade présentait des troubles sensitifs subjectifs évocateurs d'évolution ancienne, des troubles sphinctériens, qui ont subi une régression seulement partielle.

Madame G... Mère de Mr G... Auguste

En mai 1944, alors que la malade a 42 ans, les troubles débutent après un bombardement et untraumatisme crânien. Il s'agit de douleurs de la colonne cervicale, de décharges électriques dans les deux mains et les pieds lorsque la malade penche la tête en avant.

A cette période apparaissent également des paresthésies sur la peau du ventre, puis successivement aux deux mains. Ces troubles demeureront inchangés.

En 1950, la recrudescence des douleurs cervicales motive l'hospitalisation de la malade à l'hôpital de l'Antiquaille à Lyon (Dr GIRARD).

Des radiographies sont pratiquées, montrant une discopathie cervicale. Un traitement par des tractions améliore la malade, mais sa démarche est peu sûre et doit se faire avec une canne.

Il existe également des troubles de l'équilibre.

L'examen ophtalmologique montre l'existence d'une névrite optique de l'oeil droit.

En octobre 1962, Mr GIRARD revoit la malade : les troubles sont stationnaires.

En résumé : dans cette observation, existent des acroparesthésies des deux mains, desdysesthésies du tronc, des douleurs cervicales. Les troubles de la marche et de l'équilibre ont été globalement progressifs, malgré une rémission partielle. Les examens complémentaires ont montré la présence d'une hernie discale cervicale. Un point important est à signaler : l'existence d'une névrite optique de l'oeil droit.

Observation C

Monsieur B... Daniel

En 1958, à l'âge de 23 ans, s'installent des troubles de la marche qui n'amènent pas le malade à consulter parce qu'ils n'interrompent pas ses activités. Il s'agit de fatigabilité, de raideur des membres inférieurs, d'une chute du pied en varus équin sans aucune douleur, ni amyotrophie, ni fasciculation. Ces signes augmentent progressivement.

Madame C... Mère de 2 [illegible] Nantes

En mai 1984, alors que la malade a 40 ans, son troubles débutent par un basculement et un raccourcissement du membre inférieur droit, de la colonne cervicale, de douleurs électriques des deux mains et des pieds lorsque la nuque pendue la tête en avant.

Cette période s'accompagne également des paresthésies sur la partie de ventre, puis successivement aux deux mains. Ces troubles demeurent intermittents.

En 1990, la neurochirurgie des douleurs cervicales motive l'hospitalisation de la malade à l'hôpital de l'Antiquaille à Lyon (Dr GIRARD).

Les radiographies sont pratiquées, montrant une discopathie cervicale. Un traitement par des tractions améliore la malade, mais sa commerce ne peut être arrêté de faire avec une canne.

Il existe également des troubles de l'équilibre.

L'examen ophtalmologique montre l'existence d'une névrite optique de l'oeil droit.

En octobre 1992, Mme GIRARD revoit la malade : les troubles sont aggravés.

[illegible] présumé : dans cette observation, existent des ostéoarthrites des [illegible] cervicale. Les examens complémentaires ont montré la [illegible] cervicale. Un point important est à signaler :

[illegible]

[illegible]

[illegible] Lenoir

[illegible] Il existait de l'hypertonie, de raideur des membres inférieurs, mais sans aucune douleur, ni amyotrophie.

[illegible] fonctionnelle.

A la même époque, apparaît un strabisme interne de l'oeil gauche qui lui aussi évolue en s'accentuant progressivement. Un point remarquable doit être signalé dans les antécédents du malade : l'existence d'un strabisme de l'oeil gauche qui aurait été rapidement corrigé, alors que persiste une amblyopie de cet oeil.

En avril 1961, survient un épisode de retention aigue d'urines qui dure 24 heures environ, puis disparaît spontanément. Il s'agit du premier épisode semblable chez ce malade qui n'avait eu aucun trouble sphinctérien ni génital auparavant.

L'examen neurologique pratiqué en mai 1961 montre une démarche spasmodique; le malade fauche des deux côtés et steppe légèrement. La station debout sur les pointes est normale, mais elle est très difficile sur les talons. L'examen de la force musculaire montre une légère diminution au niveau des fléchisseurs dorsaux du pied, de l'extenseur du gros orteil, des loges postérieures des cuisses de façon bilatérale et symétrique. La manoeuvre de Barré fait apparaître une chute de la jambe plus rapide à droite.

Il existe une hypertonie spastique des membres inférieurs prédominant à droite. Les réflexes ostéotendineux du membre inférieur sont vifs et diffusés, sans polycinétisme en dehors d'un clonus épuisable de la rotule. Aux membres supérieurs, ces réflexes sont normaux, faibles. Les cutanés-abdominaux sont normaux ainsi que les réflexes crémastériens. Il n'y a pas de troubles sensitifs ni cérébelleux. L'examen des nerfs crâniens ne montre qu'un strabisme interne de l'oeil gauche avec peut-être parésie discrète du moteur oculaire externe gauche. L'examen ophtalmologique ne montre aucune anomalie en dehors d'un strabisme convergent et concomitant de l'oeil gauche. L'examen somatique à cette période ne montre aucune anomalie rachidienne, ni cardio-vasculaire. La ponction lombaire est normale, sa sérologie négative.

Le malade est traité par cortancyl et ACTH. A la fin du mois de mai 1961, un nouvel examen révèle les progrès de l'évolution : signe de Babinski et clonus de la rotule bilatéraux. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. Il existe quelques troubles du sens de position du gros orteil, à droite. La voix est maintenant un peu explosive, le malade debout élargit son polygone de sustentation, l'étude de la coordination des mouvements montre de légers troubles au niveau du membre supérieur gauche. Le malade, après sa sortie, est revu le 13 avril 1962 : on constate la persis-

tance du syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux discret mais net, une voix scandée, une hypermétrie et une adiodococinésie gauche.

Par contre, les troubles sphinctériens ont subi une régression.

En janvier 1963, le tableau clinique n'est pas notablement changé, la voix est explosive.

En résumé, on constate chez ce malade l'existence d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs augmentant progressivement: un syndrome cérébelleux est apparu secondairement, statique et cinétique, ainsi que des troubles discrets de la sensibilité profonde aux membres inférieurs gauches.

Seuls les troubles sphinctériens d'apparition brutale ont eu une évolution régressive.

Madame B ... mère de Mr B... Daniel

En 1940, à l'âge de 35 ans, surviennent des troubles de l'équilibre avec chute qui s'accentuent progressivement. En 1950, la marche était encore possible mais déséquilibrée. A cette période, sont apparus des troubles moteurs : fatigabilité, difficulté pour monter un escalier. Vers 1958, débute une baisse de l'acuité auditive, des troubles sphinctériens surviennent également: mictions impérieuses.

L'examen pratiqué le 13 avril 1962 montre un syndrome pyramidal bilatéral aux deux membres inférieurs, caractérisés par une diminution très importante de la force musculaire avec réflexe rotulien vif, signe de Babinski bilatéral, hypertonie bilatérale, mais les réflexes achiléens sont abolis.

L'étude de la sensibilité montre de légers troubles de la sensibilité tactile aux membres inférieurs et un sens des positions du gros orteil perturbé. Il existe également un petit syndrome cérébelleux caractérisé par des modifications de la voix : explosive. L'existence d'une dysmétrie et d'une adiadococinesie aux membres supérieurs. Il n'y a pas de nystagmus, l'acuité visuelle paraît normale. La baisse de l'acuité auditive est maintenant nette. En résumé, chez cette malade, ont débuté à 35 ans, un syndrome pyramidal des membres inférieurs, des troubles sensitifs, un syndrome cérébelleux accompagné de troubles sphinctériens et de baisse de l'acuité auditive L'évolution a été dans l'ensemble progressive.

PRESENTATION SOUS FORME DE TABLEAUX

DES OBSERVATIONS FAMILIALES

6 cas - 3 familles A, B, C

FAMILLE A :

M... Jocelyne - 20 ans en 1963

Dates		Signes moteurs	Signes réflexes
1960 17 ans	Maladresse de la main gauche - astéréognosie de cette main	diminution de la force musculaire dans le bras et la main gauche	
↘ régression en 2 ou 3 mois : recommence à taper à la machine			
11/62	trouble de la marche une chute. Consulte le Dr Schwobb à Lariboisière : ionisation transcérébro-médullaire 15 mg/jour de cortancyl		
12/62	consulte le Dr Designlole de Beauvais. Astéréognosie de la main gauche.	parésie du membre inférieur gauche	réflexe vifs - clonus rotulien gauche babinski bilatéral

Signes sensitifs	Signes cérébelleux	atteinte des nerfs crâniens	Signes biologiques
parestésies du pied gauche avec fourmillements			
Fourmillements du membre inférieur droit. Troubles de la sensibilité superficielle aux membres inférieurs mais surtout atteinte de la sensibilité profonde	légers troubles cérébelleux	diplopie baisse de l'acuité visuelle. Vertiges aux changements de position paralysie faciale droite. Fond d'oeil: papilles décolorées à bord net.	

Dates		signes moteurs	signes réflexes
8/1/63	Hospitalisation dans dans le service du Professeur Castaigne		
	Marche impossible	mouvements de faible amplitude et redoutés car douloureux. Force musculaire des membres inférieurs : diminution prédominante sur les raccourcisseurs + marquée à gauche qu'à droite. Membres supérieurs : diminution prédominante sur les extenseurs et surtout à gauche. Donc pas de paralysie importante. Tonus ; augmentation de la passivité.	Réflexes ostéo-tendineux exagérés. Membres inférieurs : rotuliens vifs, polycinétiques diffusés. Membres supérieurs : réflexes très vifs. Réflexe mentonnier exagéré. Clonus inépuisable de la rotule. Trépidation épileptoïde du pied. Signes plus nets à G. Babinski bilatéral. Abolition des cutanés abdominaux. Signes de Mendel Betcherow
	Troubles sphinctériens difficulté à la miction. Traitement par la caryolisine. Rééducation	Hypotonie nette aux membres inférieurs	
15/5/63	↘ des troubles urinaires	↘ des troubles moteurs : marche possible spasmodique (ceci plus marqué à gauche).	
	Pas de signe de Romberg. Sauf sensibilité à G, quelques oscillations sous chute.	force musculaire à peu près normale sauf extenseur de la main gauche, psoas gauche.	Réflexes ostéo-tendineux vifs dissusés aux 4 membres, sauf rotulien G. qui est faible (fait discuter une plaque sur une racine ou sur la corne postérieure mais pas de troubles sensitifs ou bien régression du syndrome pyra-

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
superficielle piqûre : perturbée surtout à gauche tact hypoesthésie thermique gros troubles. profonde . vibration. Diminution très nette de la sensibilité du m.sup. gauche et aux membres inférieurs. . sens de position des orteils et des doigts. gros troubles des 2 côtés - pour les doigts, prédominance à gauche.	incoordination aux épreuves doigt sur nez - doigt lobule de l'oreille. mouvements mal contrôlés, hypermétriques. Hypermétrie à l'épreuve de Steward Holmes.	Fond d'oeil : papille normale, pupille normale. paralysie faciale gauche très discrète prédominant sur le facial inférieur. . diplopie . audition normale . pas de nystagmus spontané . hyperréflexie vestibulaire bilatérale . vertiges.	Ponction lombaire Liquide clair Albumine 0,40 g cytologie 22 lymphocytes/mm^3 benjoin 11002 22222 10000 17/1 nouvelle ponction protéine 0,81 °/₀₀ γ globuline 0,20 g °/₀₀ Rapport $\frac{\gamma \text{ globuline}}{\text{globuline}}$ = 25 °/₀
paresthénie fourmillements des 2 pieds et de la main gauche		diplopie ↘ 0 vertiges ↘ 0 pas de nystagmus pas de déviation des index	
superficielle ↘ 0 régression des troubles Sensibilité superficielle normale Sensibilité profonde sans changement. Astéreognosie de la main gauche.	↘ présente un léger défaut à la manoeuvre index nez à G.	parésie faciale G. discutable.	

A - M... Germaine, Observation communiquée par Mr Sigwald

Dates		signes moteurs	signes réflexes
1950 39 ans	Début des troubles depuis 1 mois		Signe de Babinski droit Réflexe cutané abdominal D = 0
	amélioration ↘		
5 mois plus tard			Babinski bilatéral
1954	Diagnostic de SEP posé formellement à l'époque par Mr Sigwald	S. spasmodiques diffus démarche très saccadée	inchangé

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
	S. cérébelleux	diplopie parésie du moteur oculaire G. Fond d'oeil : atrophie bilatérale des papilles prédominant à D. sans scotone central.	P.L. 2 éléments 0,35 g albumine benjoin normal Pandy) Weichbrodt(⊖
		diplopie ↘ 0	
	S. Cérébelleux diffus dysmétrie plus marquée à D. sans adiadococinésie nystagmus bilatéral		

date		signes moteurs	signes réflexes
vers 1954	durée des troubles 2 mois.		
3/59			
5/60			
25/6 1960 27/6 1960	1/Rétention d'urine au lever ne peut uriner normalement, doit forcer attendre, s'y reprendre à plusieurs fois. ↗ augmentation importante rétention importante sans être complète ne peut émettre que quelques cc d'urine. Depuis l'entrée à l'hôpital, diminution des troubles ↘ 2/ pas de changements dans les habitudes génésiques.	Force musculaire normale si ce n'est léger déficit au membre supérieur D. à la flexion de l'avant-bras sur le bras	Réflexes ostéo-tendineux vifs aux 2 membres inférieurs sans clonus ni Babinski. Cutanés abdominaux Normaux.

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
. paresthésie à type de décharges électriques atténuées . hyperesthésie sans intolérance des draps ni des habits . hypoesthésie des membres supérieurs, tantôt à D, tantôt à G. avec impression c de difficultés à l'écriture et de lâchage de sa cigarette. . engourdissement.		épisode de diplopie transitoire et douteux ↘ 0	
↘ 0 disparition de ces signes			
épisode de paresthésie au niveau de la paroi abdominale . sensation de ventre de bois . hypoesthésie génitale ne touchant pas la fonction mais altérant la sensibilité lors des rapports.			
amélioration ↘ 0			
Troubles de la sensibilité récidivent à la main et à l'avant-bras G. Difficulté manuelle			
Lourdeur, gêne, lenteur difficultés à la préhension. Troubles légers et stationnaires.			
↘ Sensibilité objective normale à tous les modes, Pas d'astéréognosie		réflexe velo-palatin normal Fond d'oeil normal. Examen oculaire normal	Ponction lombaire Albumine 0,40 °/₀₀ 36 lymphocytes benjoin 2,3,6,7,8.

M. G... Auguste (suite)

Dates		signes moteurs	signes réflexes
16/12/60	Traitement 2 mois de cortancyl. Arrêté le 20/11/60. Pas de modification nette des troubles, est moins gêné seulement.		
25/11/61	Cortancyl depuis 6 mois petits vertiges depuis 3 semaines, + malaises avec arrêt du langage. Pâleur. Activité automatique provoquée par déplacements brusques : quand se rassied après avoir marché. E.E.G. normal. Manoeuvre de Valsalva positive. Traitement Bellergal.		
9/ 1/62	↗ augmentation des troubles sphinctériens; doit denouveau pousser pour uriner. impuissanee depuis 15 jours.		
27/ 1/62	subjectivement va bien vertiges ont disparu ↘ o malaises surtout lorsque le malade fume, sans perte de connaissance; se dissipent vite, semblent plus près (Dr Cambier) des états de syncope par déséquilibre neurovégétatif que d'une épilepsie		

Examen complémentaire

12/10/60 Un examen urologique spécialisé élimine une maladie rénale primitive. sérologie (BW Kolmer Kahn négatif dans le sang).

28/11/61 électroencéphalogramme. Le tracé spontané est normal. La station debout, de même que les vertiges qui l'accompagnent ne modifient pas l'aspect du tracé. L'hyperpnée est active et fait apparaître des rythmes lents généralisés. Pas de signes paroxystiques ni de signes de souffrance cérébrale en foyer.

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
↗ de nouveau quelques paresthésies aux deux mains			
↘ 0 disparition des troubles			

Dates		signes moteurs	signes réflexes
B - Mme G...			
5/44	Quelques jours après un bombardement et un traumatisme crânien : douleurs de la colonne cervicale, décharges électriques dans les 2 mains et les pieds en inclinant la tête en avant.		
1950	Douleurs cervicales, hospitalisée à l'hôpital de l'Antiquaille à Lyon. Radiographies montrent une "discopathie cervicale" améliorée par des tractions. Depuis, marche peu sûre, doit marcher avec une canne.		
10/62	Pas de grosse augmentation des signes.		

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
paresthésie sur la peau du ventre puis successivement sur le les deux mains			
= inchangé	troubles de l'équilibre	névrite optique de l'oeil droit	
=	= inchangé		

Date		signes moteurs	signes réflexes
1958	Fatigue à la marche n'a pas consulté lors de ce début de la maladie Antécédents vers 5 ou 6 ans, port de lunettes pour un strabisme de l'oeil gauche corrigé mais amblyopie persistante Le strabisme est réapparu à 23 ans.	raideur des membres inférieurs. chute du pied en varus équin sans douleur ni amyotrophic, ni fasciculation augmentation progressive ↗	
4/61	retention aigue d'urines ayant duré 24 h. Sédation spontanée. 1er épisode semblable. Avant cet incident, avait toujours eu des mictions normales. Défécation, rapports sexuels normaux, n'a pas consulté en urologie. Antécédents En 1955, accident de la voie publique avec perte de connaissance, pas de troubles neurologiques. Fractures des 2 premiers métatarsiens gauches à l'armée.		
	Examen neurologique. pas de déviation des index. station debout les yeux fermés normale. EEG rythme de 9 cycles/sec. à prédominance postérieure réagissant bien à l'ouverture des yeux - mêlé à quelques ondes lentes isolées temporo-occipital et à un peu de rythme rapide fronto-rolandique. Pas d'anomalie paroxystique, ni en foyer. Conclusion : tracé normal. Rachis : radiographies normales	Démarche spasmodique en fauchant et en steppant légèrement. Station debout sur les pointes normale, sur les talons très difficile. Force musculaire légère diminution au niveau des fléchisseurs dorsaux du pied et de l'extenseur du gros orteil. Diminution de la force musculaire des loges postérieures des cuisses de façon bilatérale et symétrique. Manoeuvre de Barré : chute + rapide à D. Hypertonie spastique des membres inférieurs prédominant à D.	Réflexes ostéotendineux des membres inférieurs très vifs, diffusés non polycinétiques . Petit clonus équitable de la rotule. Membres supérieurs : réflexes ostéotendineux normaux, mais faibles.

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
		Strabisme interne de l'oeil G. sans ptosis, ni paralysie faciale mais vers 5 ou 6 ans port de lunettes pour un strabisme de l'oeil gauche.	
		peut-être parésie discrète du moteur oculaire externe G. Fond d'oeil : champ visuel, sensibilité oculaire normaux.	L.C.R. épreuve de QS normale Proteinorachie 0,22°/$_{oo}$ 1,4 lymphocytes au mm^3 Sérologie ⊖ Kolmer ⊖ Benjoin normal recherche de virus absence de pouvoir pathogène sur cellules de rein de singe.

Mr B... Daniel - (suite)

Dates		signes moteurs	signes réflexes
29/5/61	voix un peu explosive Traitement Cortancyl 5 mg/jour pendant quelques semaines + Vit. B_1, B_6.	clonus rotulien bilatéral	abolition des cutanés abdominaux Babinsky bilatéral R. Corto-abdominal plus faible à G.
28/7/61	quelques troubles sphinctériens ↗ Traitement Cortancyl 10 mg et striadine		
13/4/62	↘ régression des troubles sphinctériens	↗ syndrome pyramidaux aux membres inférieurs très marqué. clonus du pied et de la rotule démarche spastique	
29/1/63	voix explosive	inchangé =	=

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerf crânien	signes biologiques
quelques troubles de la notion de position du gros orteil à D,	marche : élargissement du polygone de sustentation. Réaction d'équilibration normale Membres supérieurs G: manoeuvre plus lente coordination : petits troubles.		
	petits syndromes cérébelleux G.		
	= adiadococynésie G. légère hypermétrie G Voie scandée		
=	=		

Dates		signes moteurs	signes réflexes
C- Madame B... Louise - née en 1905			
1940 35 ans	Troubles de l'équilibre en accentuation progressive		
1945		Diagnostic de Sclérose en plaques par le Dr	
1950	marche encore possible mais grand déséquilibre néanmoins fait encore ses courses grandes difficultés pour monter les escaliers.		
1958	Troubles sphinctériens		
1959			
13/4/62	augmentation des troubles de l'équilibre : chutes voix explosive	syndrome pyramidal bilatéral aux membres inférieurs. Baisse considérable de la force musculaire hypertonie pyramidale	Réflexe rotulien et achiléen aboli. Babinski bilatéral

signes sensitifs	signes cérébelleux	nerfs crâniens	signes biologiques
Dr HAGUENEAU			
		Légère baisse de l'acuité auditive bilatérale	
légère hypoesthénie tactile aux membres inférieurs, sensibilité profonde troubles de la notion de position du gros orteil; aux membres supérieurs normale.	petits syndromes cérébelleux voix explosive dysmétrie adiadococinésie aux membres supérieurs.	acuité visuelle normale acuité auditive nettement diminuée	
	pas de nystagmus		

DISCUSSION DES 3 OBSERVATIONS FAMILIALES APPORTEES

Rappelons les 6 critères de MACKAY :

1° - début de la maladie entre 5 et 15 ans
2° - dissémination des lésions dans l'espace
3° - dissémination des lésions dans le temps, notion de rémission et de récurence
4° - infirmité croissante
5° - absence de signes cliniques et sérologiques de syphilis
6° - profil caractéristique à la courbe à l'or colloïdal (ou au benjoin)

Nous avons vu que ces critères n'étaient pas absolus, nous tiendrons surtout compte des 2è, 3è et 6è critères, spécialement du critère évolutif.

Nous tiendrons compte dans les tableaux cliniques de l'absence de ressemblance avec une hérédo-dégénérescence.

Observation A (voir tableau A)
Melle M... Jocelyne

Dans l'histoire clinique, le début est encore compatible avec une hérédo-dégénérescence, étant donné l'âge de la malade, mais les signes cliniques sont typiques d'une sclérose en plaques.

Des signes cérébelleux, pyramidaux, sensitifs existent ainsi qu'une atteinte optique non précoce, bilatérale et symétrique, cette dernière ne départageant pas entre sclérose en plaque et hérédo-dégénérescence.

L'évolution est nettement en faveur d'une sclérose en plaques : en effet, il existe plusieurs régressions nettes :
. la première totale, mais non vérifiée par un observateur,
. le deuxième très nette, au cours d'un traitement à la caryolysine au cours de l'hospitalisation. L'incapacité croissante existe ici, l'hyperprotéinorachie (0,40 g.), la présence de 22 lymphocytes par mm^3 sont en faveur de la sclérose en plaques. Le benjoin a une floculation un peu étalée, à prédominance gauche. Chez cette malade, cette évolution rapide et récente, multi-oculaire, accompagnée d'une hyperprotéinorachie, permet de poser un diagnostic de sclérose en plaque probable. Seule la diminution du réflexe rotulien gauche est atypique, en l'absence de troubles sensitifs.

Madame M...

Pour cette malade, l'âge de début est difficilement compatible avec celui d'une hérédo-dégénérescence. Des signes pyramidaux, cérébelleux se sont installés rapidement ainsi qu'une diplopie avec altération bilatérale, mais asymétrique du fond de l'oeil. Une amélioration existe, mais sans qu'on ait observé celle-ci, amélioration suivie d'une recrudescence des mêmes signes. Seule la diplopie a disparu, plaidant ainsi pour une sclérose en plaques. La ponction lombaire montre un signe en faveur de la sclérose en plaque : l'hyperprotéinorachie.

Monsieur SIGWALD a posé formellement le diagnostic de sclérose en plaques en 1951.

Les tableaux cliniques sont dissemblables dans ces deux cas et le diagnostic de sclérose en plaques est probable.

Au point de vue familial, le mari de Madame M... est bien portant, ainsi que sa deuxième fille.

Observation B

1° - Monsieur G... Auguste - 30 ans

Le début est compatible avec une hérédodégénérescence quoique tardif. Il existe un long début de troubles sensitifs subjectifs évoluant par poussées et régressifs, des troubles sphinctériens dont l'évolution est dans l'ensemble progressive, bien qu'ayant subi une régression importante immédiatement après leur installation; ces troubles sphinctériens ne sont pas décrits dans les hérédodégénérescence, (mais leur présence n'a pas pu faire écarter par GARCIN ce diagnostic dans le cas familial qu'il a présenté). La ponction lombaire montre une hyperalbuminorachie et une hypercytorachie en faveur de la sclérose en plaques. La sérologie sanguine est négative. En dehors de ces signes, l'examen cardiovasculaire clinique n'a pas décelé d'anomalies.

2° - Madame G...

Installation de troubles de l'équilibre globalement progressifs. Il existe chez cette malade la notion d'une hernie discale cervicale, mais on sait la banalité de celle-ci, à l'âge où elle a été découverte chez cette malade; celle-ci pourrait néanmoins expliquer les décharges électriques aux mouvements

du cou et rendre compte des autres signes. Mais l'existence d'une névrite optique au-dessus du niveau de cette compression éventuelle est bien en faveur d'une sclérose en plaques.

En ce qui concerne ces deux observations, dans la première, les troubles sensitifs, subjectifs et leur évolution, les signes de la ponction lombaire sont en faveur d'une sclérose en plaques mais l'évolution n'est pas encore suffisamment tranchée pour une absolue certitude.

L'observation de la mère de ce malade permet seulement de parler de sclérose en plaques vraisemblable.

Contexte familial : Monsieur G... a deux frères bien portants et son père également; par contre, sa grand-mère maternelle aurait eu des troubles de sensibilité vers l'âge de 40 ans sans précision supplémentaire possible.

Observation C

Monsieur B... Daniel - né en 1935

Début de la maladie à 23 ans. Début possible pour une hérédodégénérescence. Installation progressive du syndrome pyramidal des membres inférieurs, des troubles sphinctériens, du syndrome cérébelleux gauche. Il n'existe pas de régression vraie en dehors de celle des troubles sphinctériens au début. La ponction lombaire est normale.

Madame B...

Tableau dont plusieurs signes sont superposables à ceux de son fils:
- le syndrome pyramidal des membres inférieurs progressifs,
- les troubles sphinctériens régressifs.

D'autre part, l'abolition des achiléens avec l'existence de troubles de la sensibilité profonde évoque une hérédodégénérescence, que les autres signes cliniques ne permettent pas d'écarter. La surdité apparue au cours de l'évolution très rare dans la sclérose en plaques est en faveur de ce diagnostic.

Cette troisième observation familiale permet seulement de parler de sclérose en plaques possible; un syndrome plus proche de l'hérédoataxie de Pierre MARIE que du syndrome de FRIEDREICH pouvant être aussi évoqué, malgré la présence et la régressivité de troubles sphinctériens.

Observation C

Monsieur B... Daniel - né en 1939

Début de la maladie à 23 ans. Début possible pour une hébéphrénie-paranoïde. Isolation progressive du syndrome dysmnésique des troubles du cours, des troubles schizophréniques, du syndrome dysthymique grave. Il n'existe pas de régression vraie en dehors de cette des troubles schizophréniques au début. La ponction lombaire est normale.

Madame B...

Contexte familial : pas d'affection nerveuse chez les parents; Monsieur B... a deux soeurs mariées qui ont trois enfants et un frère tué à la guerre de 39-40. Les grands-parents, oncles et tantes sont indemnes.

Nous avons présenté 3 cas familiaux :

- dans un cas, le diagnostic peut être considéré comme à peu près certain, dans le deuxième, il est très vraisemblable, dans le troisième, il est seulement possible.

Lorsque l'on considère ce petit nombre de cas et les difficultés considérables qu'il représente, on peut imaginer les obstacles que les auteurs d'enquêtes plus larges ont pu rencontrer.

oOo

REVUE DES HYPOTHESES ETIOLOGIQUES CONCERNANT LA SCLEROSE EN PLAQUES

On sait que les théories pathogéniques concernant la sclérose en plaques se divisent en trois groupes :

- vasculaires
- infectieuses
- neuroallergiques

1° - les théories vasculaires sont nées de la découverte par RIBBERT en 1882, de veines thrombosées au centre des plaques de scléroses, mais cette théorie a vécu, contredite par des travaux plus récents (BERGHUND en 1942 sur 60 plaques, ne trouve que 9 thromboses). L'obstruction vasculaire semble être plus une conséquence qu'un effet.

Néanmoins, le transport vasculaire d'un conflit d'immunités qui aboutit aux plaques de démyélinisation semble établi. Le processus se développant à partir des vaisseaux "comme une tache d'encre sur un buvard".

2° - la théorie infectieuse :

La découverte des germes : spherula insularis, spirochaeta myelophtora, par des auteurs isolés n'a jamais été confirmée par d'autres.

Les encéphalomyélites à virus du chien réalisant une démyélinisation qui rappelle celle de la sclérose en plaques ont fait rechercher une étiologie virale.

SCHALTENBRANDT aurait inoculé le virus de la maladie humaine au singe, mais d'autres auteurs affirment que l'encéphalite réalisée serait spontanée chez ce dernier.

MARGOULIS et SOLOVIEW en 1946 auraient isolé du sang d'un malade un virus neutralisé par 50 % des sérums de sujets atteints de slérose en plaques.

Pour LA GAC, les réactions d'agglutination vis-à-vis des rickettsies seraient positives dans la sclérose en plaques. L'ensemble de ces travaux n'ont pas été confirmé et l'absence d'épidémie et de contagion semble les controuver.

La théorie neuroallergique a en sa faveur plusieurs arguments expérimentaux :

REMLINGER en 1920 attribue à un mécanisme tissulaire et non plus infectieux les encéphalites vaccinales.

Les accidents seraient dus, pour cet auteur, à un mécanisme de défense envers les constituants protidolipidiques injectés.

Van BOGAERT, en 1932, élargit la notion de neuroallergie aux encéphalites periveineuses.

PETTE, en 1960, insiste sur les analogies cliniques entre ces encéphalites et la sclérose en plaques, mais les lésions anatomopathologiques sont très différentes. ROIZIN tente d'expliquer ces différences en faisant état des modes évolutifs opposés : les leucoencéphalites n'ont pas le temps de passer à la chronicité, et ne laissent pas à la gliose le temps d'apparaître. RIVERS obtient, en injectant chez l'animal des extraits de cerveau hétérologue, l'apparition d'anticorps. KABAT, en 1947, par l'adjonction d'une solution huileuse de bacilles tuberculeux tués provoque des lésions ressemblant de très près à celles de la sclérose en plaques.

FERRARO, de 1957 à 1958, montre l'identité des différentes encéphalomyélites infectieuses et post-exanthématiques humaines, ainsi que des encéphalites aigues hémorragiques, avec les encéphalites animales expérimentales. L'auteur rejoint ROIZIN en nommant la sclérose en plaques "une forme chronique de maladie démyélinisante".

Dans l'encéphalite expérimentale pour LHERMITE l'injection d'extrait cérébral provoque la formation d'anticorps qui se fixent sur le système nerveux et le rendent à son tour antigenique.

Mme LEHOCZY, pour saisir les lésions en période évolutive, pratiquant un examen anatomique détaillé d'une série de cas, examine surtout la bordure des foyers et le tissu nerveux macroscopiquement normal, et dit, en

effet que "les plaques représentent un processus terminé".

Elle décrit :

1° - un processus inflammatoire précoce avec oedème et inflammation vasculaire qui siège aussi bien en tissu macroscopiquement intact que dans les foyers.

2° - un oedème perifocal avec granulome dans 50 % des cas.

De nombreux auteurs insistent sur la fréquence et la précocité des lésions du système optique jusqu'au lobe occipital. Ces lésions constitueraient pour certains l'atteinte primitive.

PETTE énonce en 1960 sa théorie de la "Deuxième maladie", selon laquelle une atteinte primitive (infectieuse ?) déclencherait la réaction allergique à l'origine de la sclérose en plaques.

HALASY et LEHOCKZY donnent à l'appui de l'hypothèse allergique l'indice leucopénique de VAUGHAN : l'injection chez les malades d'extrait de substance blanche déclenche une leucopénie plus fréquente que l'injection de substance grise ou de plaques.

Cette théorie montrerait ainsi la réaction du terrain à un probable agent extérieur. Une éventuelle neuroallergie pourra-t-elle trouver des parentés avec l'allergie commune qui, elle, comporte une forte incidence familiale (50 ° 75 % des cas d'allergie - SCHWARTZ 1951).

L'importance moins grande de son rôle dans la sclérose en plaques, la rareté relative de l'agent extérieur rendrait compte de la faible incidence familiale, dans cette affection.

Mais ce ne sont là qu'hypothèses. Celle de la nature allergique de la sclérose en plaques a pour elle de nombreux arguments. Elle ne peut cependant pas être tenue pour définitivement prouvée. Nous ne possédons en outre aucun test qui puisse faire prévoir cette tendance allergique particulière. Seuls de tels tests pourraient cependant faire avancer le problème de l'hérédité du terrain qu'on a soulevé à propos des formes familiales de cette affection.

CONCLUSIONS

Trois familles comportant chacune deux membres atteints de sclérose en plaques, dont nous avons rapporté ici les observations, nous ont permis de mesurer les difficultés soulevées par une telle coïncidence.

Le principal obstacle provient de la difficulté qu'on éprouve à assurer le diagnostic en dehors de l'anatomie pathologique. L'étude critique de nos propres cas, ainsi que de plusieurs autres, relevés dans la littérature, nous a convaincus que ce diagnostic est loin d'être toujours établi de façon indiscutable.

Différents auteurs ont déjà insisté sur cet aspect et certains ont même démontré la possibilité de survenue de sclérose en plaques dans des familles présentant par ailleurs des cas d'hérédodégénérescence.

Si ces difficultés existent à propos d'observations éparses publiées dans la littérature et qui ont donné lieu à une étude particulièrement attentive, il est probable qu'elles entachent plus lourdement les larges enquêtes statistiques sur lesquelles reposent la notion d'une prédisposition familiale à la sclérose en plaques.

S'il existe donc en faveur de cette hypothèse des arguments de vraisemblance, on ne peut considérer que la démonstration définitive en ait été apportée.

En tout état de cause, il est certain que la maladie n'est pas transmise sur un mode héréditaire au sens habituel du terme, qu'elle ne peut être attribuée à aucun gêne dominant ou récessif et que seule peut être envisagée une hérédité de terrain, ce qui laisse une large place à des facteurs exogènes dont l'existence doit être postulée mais dont la nature nous échappe totalement.

Il est tentant cependant, à propos de cette prédisposition familiale éventuelle à la sclérose en plaque, de rappeler les théories allergiques de cette affection et de faire aussi un rapprochement avec ce qu'on sait de l'hérédité de terrain d'autres affections dont la nature allergique est mieux établie.

Vu le Président de Thèse
Professeur CASTAIGNE

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

CURTIUS Friedrich

Multiple Sklero e und Erbanlage 1933
Thieme Leipzig

CURTIUS et SPEER

idem

Ztschr. Neurol. u. Psychiatrie - 160-226-245- 1937

MACKAY Roland et HALL G. N.

Forms of familial ataxia resembling M.S.

Arch. Neuro and Psychiatrie - 19-31, 1937

MARSHALL M.E.

A familial degenerative diseasesimu .ating multiple scleroses
Report of cases

Proc. Staff. Meet May Clinic, 13, 719-20 - 1938

EICHHORST Herman

Ueber infantile und hereditäre multiple Sklerose

Virchow's Arch. f. path. anat.
146 : 173-192, 1896

CESTAN R. et GUILLAIN G.

La paraplégie spasmodique familiale et la sclérose familiale.

Revue de Med. Paris 20 - 813/836 - 1900

REYNOLDS ES

Some cases of family disseminated sclerosis

Brain 27 : 163-169 - 1904

EICHHORST Hermann

Multiple sklerose une spastiche spinal Paralysie

Med. Klin. 9 - 1617 - 1913

MAIER Konrad

Betrag zur familiaren Auftreten der M.S.

Schweiz. Med. Wchs.chr. 77 - 697-700 - 1947

HOFFMANN J.

Ueber familiares vorkronner dér Sclerosis multiple
Deutsch. Ztschr. f. Nervenheik 47-48 247

ABRAHAMSON

A multiple sclerosis in Mother and son
J. Nerv. and Ment. dis. 42 - 295 - 1915

ALLISON RS et MILLAR H. b.

Ulster Medical 5 - 23
Suppl. 2 1-27 - 1954

BELL J.

Ann. ency Lond.
10 - 3 - 70 - 1940

BICKERSTAFF E.R.

J. neurologie Psychiat. 13 - 134 - 1950

BUIG

Schweiz Med. Wschr. 13 - 1069 - 1093 - 1932

CHARLIN et DESCHASSIEUX

Rev. Neurologie 93- 83O - 1935

EVANS W and WRIGHT

Brit. Heart J. - 4 - 91 - 1942

GARCIN R.

Rev. Neurol. 65 - 58-60, 1936

HYLLESTED KAY

Disseminated sclerosis in Denmark
Copenhagen 1956 - these Medecine n° 11.

MACKAY R.P.

Multiple sclérosis and the demyelinating diseases
Proc. Ass. Res. Nerv. Dis. 28 - 150 - 177 - 1950

Occurence of m.s. and its implications
Ann. of int. Med. 8/50

MAC ALPINE D.

Lancet 1955

MAC ALPINE COMPSTON N. et LUMSDEN C.E.

Multiple sclerosis

p. 138 - Edinburgh E. et S. Livingstone Ltd 1955

OPPENHEIM R.

Textbook of nervous diseases

332 - Edinburgh 1911

PRATT RTC

Ann. Ency. Lond. 16 - 45-49 - 1951

PRATT, COMPSTON W. et MAC ALPINE D.

Brain 74 - 191-232, 1951

The familial incidence of disseminated sclerosis and its signifiance

SUTHERLAND

Brain 79 - 1956

THUMS K.

Munch. Med. Wschr. 86 - 2 - 1634-1638 - 1939.

Wien Z. Nervenhsik. 173-1951

MULLER Ragnar

Genetic aspects of multiple sclerosis

Arch. Neur. et Psych. 12/53 - 700-733

AMYOT Roma

La sclérose en plaques familiale

La presse médicale 6/10/54 - 1347-1349

ACTA MEDICA BELGICA

230 - 262 Ar (1)
6è Congrès international de Neurologie

STEINER

Causes et traitement de la M.S.
31/7/59 - Munchen Med. Wschr. 101 - 1321 - 6.

ZIMMERMANN Wo

Nosologie de la M.S. et des syndromes M.S

Med. 31 - 1495 - 6 6 Août 59

WARREN

Geologie
Nature de la M.S.

Lond. 18th suppl. 8 56 1 15/8/59

LECOMTE

On the allergic pathogenesis of M.S.

Acta Neur. Belg. 59 - 732 - 46 6/59

PETTE E, BAUER

On the etiology and pathogenesis of M.S.

Deutsch Med. Wschr. 84 - 2061-6 13/11/59
2115 - 9 conclusion 20/11/59

ROYER R.
FOSSI G.

A propos de deux cas de Sclérose en plaques chez deux membres d'une même famille après une infection brucellienne

Riv. Pat. Nerv. Ment. 81 1/9/60 Italie

BORGNA

Contribution à l'étude clinique et pathogénique de la sclérose en plaques familiale

Riv. Pat. Nerv. Ment. 80 765-806 1959 (It.)

D'ORIO R., ALEMA G.

Contribution au problème de l'incidence familiale dans la M.S.

Riv. Neur. (Nap.) 29 - 797-804 Nov. déc. 59 It.

BANMER H., SHALTENBRAND G.

Examinations of twins in M.S.

Deutsch. Z. Nervenherlb. 181 261-79-1960 Ger.

MYRIANTHOPOULOS W.C.
MACKAY R.P.

Multiple sclerosis in twins and their relatives, genetic analysis of family histories

Acta Gen. Basel 10 - 33-47 - 1960

RIFSUM

Possible genetic factor in M.S.

Proc. Roy. Soc. Med. 54 - 35-8, 1-61

HAMAN R.

On the etropathogenesis of M.S. in relation to living conditions of scandinavian population

Psych. Neuropath 89 29/67 1961 It.

MILLER H.

Facteurs étiologiques in M. S.

Proc. Royal Soc. Med. 54 - 7-10 1/61

SZIMARI

The general theory of the etiologie of M.S.

Z. Ges. 15/6/93 - 4 15/7/1960 Ger.

WETZ W.

On the etiology of M.S.

Med. Klin. 55 1933-7 4/11/60 Ger.

KISSEL, LAXENAIRE

Hypothèses étiologiques et pathogéniques concernant la S.E.P.
Rev. Prat. Paris 12 - 469-475 11/2/62

LEGAC P.

Importance du diagnostic précoce de la sclérose en plaques.

C.R. Acad. Sc. Paris 254 1699-700 26/2/62

ROSS R.A.

Rickettsia and viral antibodies in M.S.

Brit. Med. J. 1523 - 4 2/6/62

CENDROWSKI G.

An analyse of 6 families with M.S

Acta madica Vol. 2 - 369-78 1961

RAFALOWSKA J.

The problem of familial M.S.

Neurol. Neuro-chir. Psychiat. Vol. 11 - 793-801, 11/12/61(Vol)

CASPARY E.A., BALL E.S.

Serum immuno coaggluining in M.S..
Hashimoto diseases and Rheumatoid arthritis.

Brit. Mae. J. 5318 - 1514-5 8/12/62

YAKOYAMA M., TRAMS E.G., BRADY R.O.

Sphinyolipids antihodies in sera of animals and patients with central nervous system lesions.

Proc. Soc. Exp. Bral. Med. 111 : 350-2 11/62

HALAZY - LEHOCZKY M.

Allergie and M.S.
Acta neurol. Belg. 62 - 734 - Jul. 62 Français : 732-3

SCHERRER R.

Considerations on the etiologie of M.S.

Path. microbiol Basel Z 5 - 796 - 800 1962

BO URGUIBA [illegible].

Scleroses en plaques familiales

Thèse 1958 - Paris n° 857

KOSLOW William

Thèse 1957 (è - Etude d'un cas familial de sclérose en plaques.)

St AUBERT Léantard

Thèse 11/1/56 Lille n° 28
Une observation familiale de Sclérose en plaques (3 frères)

DEREUX

Sclérose en plaques familiale

Revue de Neurologie 1936 p. 351

GEDDA L.

The genetics of allergic diseases

Folia Allerg. Roma 8/369 - 465 9/10/61 It.

KAEMMERER

On the problem of allergic diathesis and allergic predisposition

Folia clin. Ird. (Barc.)
12 - 260- S Mar. 62 (Sp).

TEODORI V.

The concept of "allergic diseases" in the light of genetic data

Rass. Clin. Tes. 61 : 118 - Janv. Mai 62 (It.)

BELARGER F.R.C.P., LAROCHE, POUDRIER, MARTIN

Globulines γ et rapport β/γ dans la sclérose en plaques.

Lav al Médical (Faculté de Médecine de Québec)
Vol. 33 n° 10 12/62

Réunion internationale sur la Sclérose en Plaques.

Presse médicale 62 n° 16.

ooOoo

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90